ISSN : 0048 – 7848
VOL. 105 IANUARIE - MARTIE Nr. 1
2001

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER
ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI
EDITURA POLIROM IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretar general de redacţie
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEANU

Redactori:
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Lucian INDREI, Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU,
Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 105/2001, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

Valeriu Rusu: La început de an, secol şi mileniu 7

ACTUALITĂŢI

I. Haulică, Daniela Boişteanu, B. Neagu: Rolul stresului oxidativ în reacţiile adaptative normale şi patologice 11
Iolanda Blidaru, Corina Cianga, Sebastian Slătineanu: Celulele NK în fiziologia relaţiilor materno-fetale 19
L.M. Goga, Otilia Mihaela Vasiliu, C.R. Ionescu: Mecanismele moleculare ale apoptozei. Sistemul Fas şi sistemul TNF. Sistemul proteazelor ICE. Familia Bcl-2 23
Ioana Paduraru, J. Hurjui, O. Filimon, Mădălina Filimon, Adelina Şaramet, O. Petriş, Cătălina Lionte: Date recente asupra relaţiei LDL-aterogeneză 31
Luminiţa Smaranda Iancu: Strategii diagnostice în infecţia cu virusul hepatitei C 37
Carmen Rodica Anton, E. Anton, C. Stanciu: Refluxul gastroesofagian şi sarcina 43
Ligia Ciornea, L. Miron, Ş. Ghiorghiu: Fumatul şi cancerul bronho-pulmonar - o enigmă elucidată 49
E. Bild, Elena Muşat, Dorina Hopulele, Ş. Ghiorghiu: Cancerul mamar local avansat la femeile vârstnice 55
Cristina Cijevschi Prelipcean: Actualităţi în hipertensiunea portală din ciroza hepatică ... 63
Gh. Iacob, O. Bredeţean, Al.D. Ciochină: Modalităţi actuale de separare prin tehnici magnetice a compuşilor biologic activi, celulelor şi agenţilor patogeni 69
Carmen Grigoriu, V. Astărăstoae, B. Grigoriu: Puntea miocardică şi moartea subită 77

ARTICOLE ORIGINALE

M. Sabău, Gh. Bărbat, M. Gliga: Aspecte electrofiziologice miocardice legate de vârstă la şobolan 83
F. Mitu, Magda Mitu, G.I. Pandele: Rolul testării de efort în evaluarea capacităţii funcţionale la pacienţi cu disfuncţie ventriculară stângă de cauză ischemică 89
Carmen Vulpoi, E. Zbranca, Voichiţa Mogoş, Cristina Preda, Corina Găleşanu, Maria-Christina Ungureanu, Delia Gabriela Ciobanu, D.D. Brănişteanu: Tratamentul cu tiroxină al nodulilor tiroidieni benigni 95
D.L. Ionescu: Litiaza veziculară (LV) şi hipertensiunea arterială (HTA) 101
C. Lupaşcu, Şt. Georgescu, E. Târcoveanu, C. Bradea, R. Moldovanu, C. Lupaşcu, Felicia Crumpei: Tratamentul laparoscopic al chisturilor ovariene 105
Camelia Bogdănici: Incidenţa agresiunilor oculare la femei 109
S.G. Aprodu , B. Savu, D.G. Goţia, Simona Gavrilescu, Doina Nedelcu, D. Apostol, V. Munteanu, Al. Vlad, O. Brumaru, Mihaela Munteanu: Modalităţi de diagnostic şi tratament în megaureterul primar obstructiv 111
Anca Indrei, Carmen Lăcrămioara Zamfir, M. Nechifor: The Apoptosis of the Rat and Mouse Testicular Cells Could be Induced by Synthetic Analogous of the Prostaglandin F2α? 117

Liliana Foia, M. Costuleanu, Natalia Costuleanu, Mariana Pavel, Didona Ungureanu, Florina Filip: Interacţiuni între lipozomi şi sinaptozomi 121
Doina Azoicai, A. Ivan, E. Carasievici, V. Luca, Daniela Ilcenco, Lavinia Scripcaru, Didona Scripcariu, Mihaela Grigoriu-Merchez: The Prevalence of the Possesors of Serologic Markers for the Hepatitis C Virus, in a North-Eastern Territory of Romania 127
Roxana Filip, Lilia Chihu-Amparan, Gabriela Coman, J. Silva- Sanchez: Study of Outer Membrane Proteins (Omps) and Their Role in Co-Modulation of Resistance in Non Typhoidic *Salmonella* Strains Isolated in Iaşi 133
Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Daniela Bosnea, Ioana Badicuţ, D. Buiuc: Detectarea producerii de beta-lactamaze cu spectru extins la tulpini de *Enterobacteriaceae* 137
Cătălina Morăraşu, V. Burlui, C. Olaru, Carelia Boza, Corina Bortă, G. Morăraşu, M. Brînză: Investigarea paraclinică a modificărilor articulaţiei temporo-mandibulare la bolnavii cu acromegalie 143
Letiţia Pasnicu, Daniela Anistoroaei, Loredana Pristavu: Modificări la nivelul structurii gingivale a dinţilor permanenţi maxilari în urma corectării angrenajelor inverse 147
Norina Forna, V. Burlui, N. Aelenei, Gh. Nemţoi, Anca Indrei, Delia Aelenei, Silvia Mârţu: Unele aspecte privind coroziunea electrochimică a aliajului dentar Gaudent-S 151
D. Boldureanu, C. Alexandru, Gladiola Andruseac: Analiza atitudinii faţă de avort 157
E. Anton, G. Costăchescu, Gh. Costăchescu: Determinarea markerilor CA 15-3 şi CEA – factori prognostici şi predictivi în cancerul glandei mamare 161

CAZURI CLINICE

Ivona Lupaşcu, Irina Pătrăşcanu: Rolul ecografiei în diagnosticul prenatal: faldul nucal 165

TEHNICI ŞI METODE

Margareta Ungureanu, Gheorghe Danilă: Original Method for Nicorandil Synthesis 169
Al.D. Ciochină, V.L. Drug: Biofeedback-ul în tratamentul constipaţiei şi a incontinenţei anale 173

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

Endocrinologia în prag de mileniu 179

TEZE DE DOCTORAT

pp. 181-184

EVOCĂRI

Mircea Munteanu: Prof. Dr. Doc. Virgil Costea 185
Eugenia Duca: În memoria lui Ignaz Phillip Semmelweis, iniţiatorul asepsiei şi antisepsiei, la 135 ani de la dispariţia sa 187

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

Gh. Floareş: Aspecte din trecutul ortopediei şi traumatologiei (I) 191

VIAŢA S.M.N.

pp. 195-198

* * *

Noutăţi: pp. 18, 30, 36, 48, 54, 61-62, 76, 88, 94, 100, 104, 115-116, 125-126, 132, 136, 142, 146, 150, 164, 172, 178

CONTENTS

EDITORIAL

Valeriu Rusu: At the begining of year, century and millenium 7

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

I. Haulică, Daniela Boişteanu, B. Neagu: The Role of Oxidative Stress in Normal and Pathological Adaptive Reactions 11
Iolanda Blidaru, Corina Cianga, Sebastian Slătineanu: NK Cells in the Physiology of the Fetomaternal Relationships 19
L.M. Goga, Otilia Mihaela Vasiliu, C.R. Ionescu: Molecular Mecanisms of Apoptosis. Fas and TNF Sistems. ICE Protease Sistem. Bcl-2 Family 23
Ioana Paduraru, J. Hurjui, O. Filimon, Mădălina Filimon, Adelina Şaramet, O. Petriş, Cătălina Lionte: LDL Oxidation and its Role in Atherogenesis 31
Luminiţa Smaranda Iancu: Diagnostic Strategies in Hepatitis C Virus Infection 37
Carmen Rodica Anton, E. Anton, C. Stanciu: Gastroesophageal Reflux Disease in Pregnancy 43
Ligia Ciornea, L. Miron, Ş. Ghiorghiu: Cigarette smoking and lung cancer – an elucidate mystery 49
E. Bild, Elena Muşat, Dorina Hopulele, Ş. Ghiorghiu: Locally Advanced Breast Cancer in the Eldery 55
Cristina Cijevschi Prelipcean: Portal Hypertension in Liver Cirrhosis 63
Gh. Iacob, O. Bredeţean, Al.D. Ciochină: Actual Modalities of Separation by Magnetic Methods of Active Biological Compounds, Cells and Pathogenic Agents 69
Carmen Grigoriu, V. Astărăstoae, B. Grigoriu: Myocardial Bridging and Sudden Death 77

ORIGINAL PAPERS

M. Sabău, Gh. Bărbat, M. Gliga: Age Related Electrophysiological Modifications in Rat Myocardium 83
F. Mitu, Magda Mitu, G.I. Pandele: The Role of Exercise Testing in Evaluation of Functional Capacity at Patients with Ischemic Ventricular Dysfunction 89
Carmen Vulpoi, E. Zbranca, Voichiţa Mogoş, Cristina Preda, Corina Găleşanu, Maria-Christina Ungureanu, Delia Gabriela Ciobanu, D.D. Brănişteanu: Thyroxine therapy in benign thyroid nodules 95
D.L. Ionescu: The Gallstone and Arterial Hyperpresure 101
C. Lupaşcu, Şt. Georgescu, E. Târcoveanu, C. Bradea, R. Moldovanu, C. Lupaşcu, Felicia Crumpei: Laparoscopic Treatment of the Ovarian Cysts 105
Camelia Bogdănici: Incidence of Ocular Injuries at Women 109
S.G. Aprodu, B. Savu, D.G. Goţia, Simona Gavrilescu, Doina Nedelcu, D. Apostol, V. Munteanu, Al. Vlad, O. Brumaru, Mihaela Munteanu: Primary Obstructive Megaureter – Diagnosis and Treatment 111
Anca Indrei, Carmen Lăcrămioara Zamfir, M. Nechifor: The Apoptosis of the Rat and Mouse Testicular Cells Could be Induced by Synthetic Analogous of the Prostaglandin F2α? 117

Liliana Foia, M. Costuleanu, Natalia Costuleanu, Mariana Pavel, Didona Ungureanu, Florina Filip: Interactions Between Liposomes and Synaptosomes 121
Doina Azoicai, A. Ivan, E. Carasievici, V. Luca, Daniela Ilcenco, Lavinia Scripcaru, Didona Scripcariu, Mihaela Grigoriu-Merchez: The Prevalence of the Possesors of Serologic Markers for the Hepatitis C Virus, in a North-Eastern Territory of Romania 127
Roxana Filip, Lilia Chihu-Amparan, Gabriela Coman, J. Silva- Sanchez: Study of Outer Membrane Proteins (Omps) and Their Role in Co-Modulation of Resistance in Non Typhoidic *Salmonella* Strains Isolated in Iaşi 133
Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Daniela Bosnea, Ioana Badicuţ, D. Buiuc: Detection of Extended-spectrum Beta-lactamases Production in *Enterobacteriaceae* Strains ... 137
Cătălina Morăraşu, V. Burlui, C. Olaru, Carelia Boza, Corina Bortă, G. Morăraşu, M. Brînză: The Paraclinic Investigation of Temporomandibular Joint Changes in Patients with Acromegaly 143
Letiţia Pasnicu, Daniela Anistoroaei, Loredana Pristavu: Periodontal Tissue Changes After the Correction of Reverse Overjet 147
Norina Forna, V. Burlui, N. Aelenei, Gh. Nemţoi, Anca Indrei, Delia Aelenei, Silvia Mârţu: Some Aspects Concerning the Electrochemical Corrosion of the Gaudent-S Dental Alloy 151
D. Boldureanu, C. Alexandru, Gladiola Andruseac: An Analysis of Attitudes About Abortion 157
E. Anton, G. Costăchescu, Gh. Costăchescu: CA 15-3 and CEA Prognostic Factors in Breast Cancer 161

CASE REPORTS

Ivona Lupaşcu, Irina Pătrăşcanu: Ultrasonography's Role in Prenatal Diagnosis: the Nuchal Fold 165

TEHNIQUES AND METHODS

Margareta Ungureanu, Gheorghe Danilă: Original Method for Nicorandil Synthesis 169
Al.D. Ciochină, V.L. Drug: Biofeedback Therapy for Constipation and Fecal Incontinence ... 173

SCIENTIFIC MEETINGS

Endocrinology at the begining of the millenium 179

PH.D. THESIS

pp. 181-184

IN MEMORIAM

Mircea Munteanu: Prof. Dr. Doc. Virgil Costea 185
Eugenia Duca: Ignaz Phillip Semmelweis, in memoriam 187

FROM THE HISTORY OF MEDICINE IN IASI

Gh. Floareş: History of Orthopedy and Traumatology (I) 191

S.M.N. LIFE

pp. 195-198

* * *

News: pp. 18, 30, 36, 48, 54, 61-62, 76, 88, 94, 100, 104, 115-116, 125-126, 132, 136, 142, 146, 150, 164, 172, 178

EDITORIAL

LA ÎNCEPUT DE AN, SECOL ŞI MILENIU

Cu puţin timp în urmă se rostea o urare care, dacă obiceiul va rămâne, se va mai auzi doar peste o mie de ani: Sănătate şi fericire în Noul An, Secol şi Mileniu! În clipa unică a trecerii în anul 2001, în afara emoţiei generalizate (evident, cu variabilitatea individuală caracteristică oricărei reacţii umane) nu s-a întâmplat nimic deosebit. Nici măcar un eveniment dintre cele multe care uniformizează prima pagină a ziarelor. Se confirmă astfel ceea ce susţin unii istorici: adesea sfârşitul calendaristic al unui secol nu reprezintă o dată importantă. Astfel, de exemplu, în Franţa secolul al XIXlea a început o dată cu Revoluţia franceză, adică în anul 1789, iar la noi, cu siguranţă în 1821, adică la apusul perioadei fanariote. Încă şi mai interesant, în perspectiva istoriei secolul al XXlea a fost unul dintre cele mai scurte, deşi cu atâtea evenimente, fiind cuprins între 1918 şi 1989. Fără vreo urmă de îndoială, anul 1989 reprezintă sfârşitul unei epoci şi un curs nou al istoriei, astfel încât încheierea anului 2000 prin triplul prag nu ar conţine nimic remarcabil din punct de vedere istoric.

Nici evoluţia medicinei nu respectă calendarul, dar nu în sensul celui observat în cazul evenimentelor istorice, ci pentru că progresele sale de ordin calitativ şi cantitativ depind de o mulţime de factori şi, în primul rând, de evoluţia ştiinţelor. Cum scria *Paul Valéry*, într-o formulare inspirată care a devenit aforism: „*Medicina înseamnă toate ştiinţele în serviciul omului*" Or, chiar dacă în cercetarea fundamentală creşterea este net exponenţială, impactul în medicină se produce când, aşa cum a demonstrat *T.S. Kuhn*, au loc schimbări radicale şi determinante ale cunoaşterii ştiinţifice. Evoluţia medicinei, nicidecum liniară, probează acest adevăr.

Medicina intra în secolul al XXIlea sub semnul revoluţiei declanşate de *Louis Pasteur* şi *Claude Bernard*, care deschidea trecerea de la perioada anatomoclinică la cea ştiinţifică. Dar progresul extraordinar al medicinei, fără ignorarea numeroaselor rezultate anterioare, a fost determinat de obţinerea penicilinei purificate, eveniment prezentat de *E.B. Chain* şi *H.W. Florey* în august 1940, în *Lancet* (fără a-l uita pe *A. Fleming*).

Din anii '50 medicina a evoluat atât *cantitativ*, prin existenţa unor medicamente cu acţiune certă în numeroase boli, cât şi *calitativ*, deoarece reflecţia care generează actul medical a atins un nou nivel. Au urmat sinteza chimică a unor antibiotice complementare, primele substanţe antivirale, obţinerea unei game vaste de vaccinuri, graţie cărora în anii 1970 morbiditatea prin boli infecţioase s-a modificat radical. Nici o invenţie nu a mai generat o asemenea schimbare, medicina dobândind o putere la care a aspirat din totdeauna. Dar acest moment crucial în evoluţia medicinei se va asocia definitiv cu o realitate dureroasă, care va deveni tot mai apăsătoare: oamenii nu sunt egali nici în faţa bolilor şi nici ca beneficiari ai mijloacelor medicale.

Patologia s-a modificat structural şi treptat au trecut pe primul plan bolile cardiovasculare, tumorile maligne, bolile care apar ca un tribut al creşterii longevităţii (îndeosebi cele ale sistemului cerebral) şi altele, toate obligând la căutarea unor noi mijloace şi strategii. Pentru că faţă de patologia infecţioasă aceste boli se dovedesc plurifactoriale, complexe, în care mecanismele genetice se asociază cu influenţele mediului şi ale condiţiilor de viaţă. O serie din bolile cronice şi degenerative, mai frecvente la popoarele prospere decât la cele aflate într-o situaţie economică precară, au fost denumite "maladii ale civilizaţiei", recunoscându-se că şi abundenţa, asemenea sărăciei, poate fi o cauză de boală. Numai că subdezvoltarea economică înseamnă adesea o speranţă de viaţă mai redusă, uneori cu peste 20 de ani faţă de ţările avansate, boli infecţioase, boli de nutriţie, dar şi asocierea, în ultima vreme, a unor boli etichetate drept ale civilizaţiei.

Treptat, datorită celui mai important eveniment din toată istoria cunoaşterii umane, *naşterea biologiei moleculare* cu toate direcţiile sale (îndeosebi genetica şi imunologia) a început să se contureze noua medicină, adică *medicina moleculară*. O serie de rezultate sunt deja vizibile, atât în descifrarea proceselor patogenetice, cât şi în plan strict operaţional, în diagnostic şi îndeosebi în terapeutică.

Să mai adăugăm că la fel de puternică şi imprevizibilă este în prezent tehnicizarea medicinii, care prin asocierea mijloacelor informaticii *pare să aspire la preluarea eficacităţii limitate a medicinei*. Ea pare să dobândească astfel o putere ce aspiră să transforme chiar miezul definiţiei medicinii, *ştiinţa şi arta* diagnosticului şi tratamentului bolilor. Trebuie să menţionăm că în acest caz răspunsul a fost mai de mult timp formulat, de instituţia cea mai autorizată, *NIH (National Institutes of Health)*, care clasifică mijloacele tehnice puse în serviciul medicinei astfel : *procedee non-tehnice* (în sensul că nu reprezintă tehnici medicale propriuzise) toate mijloacele şi dispozitivele care permit prelungirea artificială a vieţii ; *procedee tehnice intermediare*, care fac posibilă substituirea îndelungată, cu rezultate certe, a unei funcţii, a unui organ, exemplul tipic fiind rinichiul artificial ; *tehnici medicale adevărate* sunt acelea care servesc la profilaxia eficientă, la oprirea evoluţiei unei boli sau în terapia care ţinteşte strict mecanismele patogenetice.

Acum este mai de interes ca oricând un răspuns la întrebarea : *cum vor evolua medicina şi profesia de medic în viitor ?* Nici cel mai puternic elan predicţionist, pornit de la un grup de experţi dedicaţi domeniului, nu poate să răspundă clar, iar curentul denumit viitorologie (sau futurologie) foarte activ în urmă cu 3-4 decenii parcă a dispărut. Motivul ? Majoritatea previziunilor nu s-au adeverit, rămânând doar la stadiul de vise ale futurologilor, sau însemnând pure exerciţii de imaginaţie. Multe previziuni s-au dovedit simple enormităţi. Iată câteva mai mult sau mai puţin recente : în 1977, *Ken Olson*, fondator al firmei *Digital Equipment*, afirma că nimeni nu va dori vreodată să aibă un computer la domiciliu. În 1960, *Robert Solow*, viitor laureat Nobel pentru economie, prezicea victoria economică inevitabilă a URSS asupra SUA, înainte de anul 2000, predicţie susţinută şi de *Allen Dulles*, celebrul director al CIA. În medicină, eşecul absolut în materie l-a atins *Hudson Institute*, centru de referinţă al prospectologiei americane, care în 1966 a lansat o listă cu o sută de „inovaţii tehnice foarte probabile din ultima treime a secolului al XX^{lea}". Iată doar trei exemple, printre altele, de ce trebuia să se realizeze până în anul 2000 în medicină : folosirea efectivă a comunicării electronice prin intermediul creierului, hibernarea fiinţelor umane timp de luni şi ani, metode mecanice şi chimice pentru o relativă îmbunătăţire a capacităţii umane de analiză intelectuală.

În aceste condiţii, cel mai curajos pare a fi *Jacques Attali*, autor al unui voluminos *Dictionnaire du XXI^{e} siecle* (Fayard, Paris, 1998) care cuprinde numeroase referiri la viitorul medicinei, unele demonstrând imaginaţie, altele, mai mult sau mai puţin plauzibile : *„Medicina va fi transformată de genetică (...) ; clonarea umană va deveni o banalitate ; speranţa de viaţă va atinge 110 ani, fără riscuri particulare Mai târziu, nanotehnologiile – dacă vor răspunde speranţelor din prezent – vor face producţia de materie tot atât de puţin costisitoare ca şi a informaţiei ; se va putea, graţie nanotehnologiei, să se construiască un obiect asamblând atomii acestuia, să se obţină replica unor celule, construirea de roboţi autoreparabili, introducerea în corpul uman a unor calculatoare de dimensiunea câtorva celule"* (op. cit. p. 14).

În afara predicţiei exaltate de inspiraţia futurologică, la mijlocul anilor 1990 au fost publicate câteva analize prospective mai temperate cum sunt rapoartele, american, britanic şi francez realizate de *Institutul Batelle* (*Londra*) Acestea au fost comentate şi completate de un grup de 30 de cercetători (*Impact Médecin Hebdo*, n° 251, 7 oct. 1994, pp. 3-15) Predicţia s-a limitat doar la un deceniu (care acum este pe sfârşite). În sinteza rapoartelor se afirmă că, în raport cu scenariul natural, fondat pe numărul actual de decese, este permis să se spere, graţie dezvoltării noilor tehnici medicale, la o diminuare potenţială a mortalităţii prin accidente vasculare cerebrale, cancer de sân şi SIDA. De asemenea, este posibilă o reducere potenţială a morbidităţii prin aceste patologii. datorită progreselor farmaceutice. De la *Institutul Batelle* mai porneşte, însă, un semnal de luat în seamă : cea mai mare parte a diminuărilor de morbiditate şi de mortalitate legate de cardiopatiile ischemice şi cancerul pulmonar depind de modificările de comportament. Rezultă că pe lângă susţinerea cercetării trebuie dezvoltată şi sănătatea publică. Pentru o deplină convingere (ca să se ia aminte şi la noi) cităm : *„Prestigiul cercetătorului nu trebuie să mascheze munca obscură a acestei noi rase de specialişti, nici poziţia esenţială a medicilor de teren. În 10 ani, aceştia vor exersa o meserie diferită, pentru care, prin forţa împrejurărilor, nu sunt pregătiţi"*. De unde necesitatea educaţiei medicale continue. Din rapoartele şi analizele menţionate au fost formulate, pentru perioada 1994-2004, un număr de 10 tendinţe, care, fiecare, înseamnă o revoluţie : 1) *şocul medicinei predictive* ; 2) *vaccinul ADN*, cu ADN codant pentru una sau mai multe proteine vaccinale ; 3) *omul artificial*, adică extinderea extraordinară a posibilităţilor de protezare ; 4) *terapia ţintită la nivelul celulelor canceroase*, prin imunoterapie şi anticorpi radioactivi, sau asocierea acestor două tehnici în una singură : *imunoradioterapie* ; 5) *medicamente administrate pe căi diferite*, care să ajungă exact la locul de acţiune ; 6) *„maşina pentru mers"*, proteză electronică neurostimulatoare ; 7) *debutul real al terapiei genice* ; 8) *controlul fecundităţii* ; 10) *telemedicina*. Cititorii pot aprecia singuri cât de bine au fost alese aceste 10 tendinţe şi ce s-a împlinit până în prezent.

În revistele medicale de circulaţie exerciţiile de imaginaţie predictivă lipsesc, soluţia cea mai prestigioasă aparţine revistei britanice *Lancet*, prin extrem de interesantul supliment intitulat *The Lancet Perspectives*, 356, December 2000.

Uneori, încercări de analiză temperată a medicinei viitorului vin din interiorul corpului medical. Trebuie să remarcăm îndeosebi cartea cu titlul : *„Quelle médecine au XXI^{e} siecle ?"* (Plon, Paris, 2000) scrisă de profesorul *Bernard Glorion*, preşedinte al cunoscutului (şi puternicului) *Conseil de l'Ordre des médecins* din Franţa. Din această carte, care nu poate fi prezentată în rezumat şi care ar merita o difuzare la noi, cităm doar câteva fraze : *„Până în prezent, medicina nu s-a interesat decât de lupta împotriva maladiei. Dar azi, cererea de sănătate este de asemenea o exigenţă a vieţii"* (op. cit. p. 21) ; *„Dacă a guverna înseamnă a prevedea şi viitorul sănătăţii francezilor depinde de competenţa medicilor şi de mijloacele de care ei dispun, atunci ceea ce are importanţă înainte de toate este să se definească cine vor fi bolnavii şi nevoile lor"* (op. cit. p. 22). *„Sunt cu totul convins că pacienţii secolului al XXI^{lea} vor fi solicitanţi de informaţie, de îndrumări pentru ca, în măsura mijloacelor lor, să se ocupe de sănătatea lor şi să se protejeze de riscurile care pot fi identificate"* (op. cit. p 21). Capitolul referitor la reforma *„lumii sănătăţii, o lume strălucitoare şi neputincioasă"* ar trebui citit în întregime. Ne rezumăm la o decizie care pare incredibilă :

din anul 2004, *internatul*, o adevărată instituţie naţională, va fi desfiinţat.

În continuare ne vom referi şi la OMS, ca for mondial al sănătăţii.

Nu există nici o îndoială că OMS este instituţia care, pe lângă susţinerea unor acţiuni concrete, a elaborat, prin experţii săi, documente ce conţin conturată o strategie care să influenţeze evoluţia pe plan mondial a sănătăţii şi a formării medicului. Cu ce rezultate?

În entuziasmul păcii regăsite, 30 de medici, în 1945 şi 1946, mai întâi la Paris, apoi la New York au definit misiunea viitoarei Organizaţii Mondiale a Sănătăţii. Obiectivele erau dintre cele mai ambiţioase şi curajoase OMS devenise la conferinţa de la San Francisco organism al ONU, graţie moţiunii gândite şi elaborate de un chinez şi un brazilian (deci din două dintre cele mai mari ţări considerate din „lumea a treia"). În 1946 era semnată carta OMS, ca document de bază al sănătăţii publice moderne. Această cartă conţine bine cunoscuta şi optimista definiţie a sănătăţii ca *„stare de bine deplin fizic, mental şi social şi nu numai absenţa bolilor şi a infirmităţilor"*. În anul 1977 a fost lansat de OMS un apel, deopotrivă plin de speranţă şi mobilizator: *„Sănătate pentru toţi în anul 2000"*. Optimismul exista încă, dar mai temperat, deoarece *Adunarea Mondială a Sănătăţii* nuanţase definiţia sănătăţii şi se referea la *„un nivel de sănătate permiţând de a duce o viaţă social şi economic productivă"*. Cum apreciază acum specialiştii din domeniul sănătăţii starea actuală a sănătăţii în lume? *„În anul 2000, obiectivul este tot atât de depărtat - dacă nu încă şi mai mult - ca în urmă cu 20 de ani. Starea de sănătate rămâne catastrofală în ţările cele mai sărace. Serviciile de sănătate nu sunt accesibile pentru majoritatea cetăţenilor lor şi, acolo unde ele există, calitatea lor este adesea mediocră. Decenii de eforturi veritabile, de erori şi de realizări derizorii, de proiecte generoase şi de discursiuni ambigue au dus la un eşec dureros, usturător"* (J.P. Deschamps, Les enjeux de santé publique dans les pays en voie de développement, *Med Sci*, 2000, 16, 11, p. 1211).

În anul 1996 a fost elaborat şi difuzat un nou document intitulat ***„Medicii pentru sănătate****. O strategie a OMS pentru reorientarea învăţământului medical şi a practicii medicale în favoarea sănătăţii pentru toţi"*. Cu un titlu care spune totul, cu un conţinut încă şi mai plin de speranţe, bine gândit şi tot la fel de bine exprimat în scris, nu ştim dacă efectele acestei iniţiative vor rămâne pe linia „tradiţiei", sau, dimpotrivă. Autorii consideră că *sănătatea pentru toţi* poate deveni o realitate numai prin modificarea (eterna reformă) fiecăruia din componentele triadei: *sistem de sănătate - practică medicală - educaţie medicală*. Aceiaşi autori enumeră calităţile *„medicului de cinci stele"* (expresia le aparţine): **X** *un profesionist al îngrijirilor medicale* **X** *un om de decizie* **X** *un om comunicativ* **X** *un membru influent al comunităţi* **X** *un gestionar capabil*. Recent, prin *"Raportul asupra sănătăţii în lume"*, OMS prezintă priorităţile pentru veacul al XXI^{lea}. Să sperăm că în secolul care abia a început, medicina în direcţia sa raţională (*medicina bazată pe dovezi*) va evolua în sincronism cu rolul său nobil.

Prof. dr. Valeriu RUSU
redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

ROLUL STRESULUI OXIDATIV ÎN REACŢIILE ADAPTATIVE NORMALE ŞI PATOLOGICE

I. Haulică*, Daniela Boişteanu, B. Neagu***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina de Fiziologie
**Disciplina de Pneumoftiziologie

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL ADAPTIVE REACTIONS (Abstract): After a brief presentation of the data concerning the mechanism of production of oxidative stress as an expression of cellular and molecular stressing aggressions, the main actions and functional implications of the excess of free radicals at the level of the main tissues and organs are presented. Emphasis is made on the nuclear, cytosolic and membrane alterations produced by the lipid peroxidation phenomena and the cell protein degradation induced by the oxidative stress. Special attention is given to the beneficial and harmful properties of the free radical species of oxygen and nitrogen, beginning with their involvement in the production of the normal adaptive reactions and ending with their involvement in the pathogenesis of various pathological states. In the group of beneficial effects are included along with the antibactericidal and antiviral properties of the free radicals and their participation in the autoregulation of the local arteriolar-capillary circulation network. As harmful properties are mentioned the cellular destructive phenomena produced by the free radicals, which are considered as the generators of a true radicalar pathology (senescence, atherogenesis, cancerogenesis, neurodegenerative diseases, etc). **Key words**: RADICALAR SPECIES, LIPIDIC PEROXIDATION, ANTIOXIDATIVE ENZYMES, ISCHEMIC PRECONDITIONATION

În cei aproape 70 de ani care au trecut de la descoperirea stresului ca fenomen biologic de solicitare şi răspuns adaptativ nespecific la diversele agresiuni fizice, chimice, biologice sau psihice, s-au realizat numeroase reconsiderări şi întregiri ale reacţiilor neuro-endocrino-metabolice produse de stres.

S-a precizat printre altele că, în afara complexului hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenalian pe de o parte şi a sistemului simpatico-adrenal pe de alta, solicitările stresante determină numeroase alte dezechilibre generale şi locale cu răsunet biochimic, structural şi funcţional de diferite grade. Printre acestea figurează, după cum se ştie, descărcările hormonale de ADH, TSH, somatotrop, prolactină, ocitocină, gonadotrofine, insulină, glucagon, peptide opioide, hormoni gonadali, tiroidieni şi paratiroidieni, întregite de eliberarea hormonilor locali de natură peptidică, aminică şi lipidică secretaţi de celulele paracrine de la nivelul diverselor ţesuturi şi organe, aparţinând sistemului endocrin difuz (APUD). Reacţiile neurohormonale realizate îndeplinesc în organism atât rol fiziologic adaptativ şi homeostatic, cât şi de factor patogenic predispozant sau generator de stări patologice. În ambele cazuri, veriga efectoare a descărcărilor neuroendocrine este reprezentată de teritoriul tisular şi celular, la nivelul căruia au loc procese metabolice generatoare de reacţii biochimice complexe, cu consecinţe morfo-funcţionale de intensităţi şi durate variabile.

1. STRESUL OXIDATIV - expresie a agresiunilor stresante celulare

Coborând de la nivelul organismului întreg la nivel celular şi molecular, cercetările din ultimele decenii au stabilit că fenomenele adaptative generale şi locale provocate de solicitările stresante se însoţesc de importante modificări ale reacţiilor oxidative producătoare de alterări structurale şi funcţionale, denumite generic stres oxidativ (16). Mecanismul de producere şi rolul acestuia în generarea reacţiilor adaptative normale şi patologice constituie, în prezent, obiectul unui mare număr de cercetări clinico-experimentale. Acestea au evidenţiat formarea în etape succesive a speciilor reactive ale oxigenului molecular şi participarea lor la realizarea dezechilibrelor biochimice celulare şi moleculare provocate de agresiunile stresante.

În condiţii normale de repaus, doar 2-3% din oxigenul molecular ajuns la nivel celular scapă reacţiilor oxido-reducătoare bivalente mitocondriale indispensabile metabolismului aerob energogen, producând prin reducere parţială, univalentă, cantităţi mici de radicali liberi. Solicitările stresante, intensificând oxidaţiile biologice, activează reducerea de către un singur electron a oxigenului molecular şi formarea în cascadă a speciilor radicalare. Din reducerea univalentă a oxigenului rezultă într-un prim moment, anionul superoxid ($O_2^\bullet$) al cărui rol principal este de precursor al altor specii radicalare. Prin dismutare spontană sau enzimatică cu ajutorul superoxiddismutazei (SOD), o moleculă de $O_2^\bullet$ cedează electronul său alteia, dând naştere peroxidului de hidrogen (H_2O_2). Acesta, deşi nu are structură de radical, este toxic, întrucât se transformă rapid în radicalul hidroxil ($OH^\bullet$), foarte oxidant şi deosebit de agresiv la nivel celular. Prezenţa simultană a $O_2^\bullet$ şi H_2O_2 favorizează de asemenea producerea de $OH^\bullet$ prin reacţia Fenton sau Haber-Weiss, ca urmare a reducerii fierului sau unor metale tranziţionale (Cu, Co, Mn). O altă formă de oxigen activat, puternic oxidant, este reprezentată de oxigenul singlet (O_2^-), rezultat din interacţiunea anionului superoxid cu peroxidul de hidrogen (8).

Generarea acestor specii reactive ale oxigenului, inductoare de stres oxidativ, este prezentată în figura următoare (fig. 1).

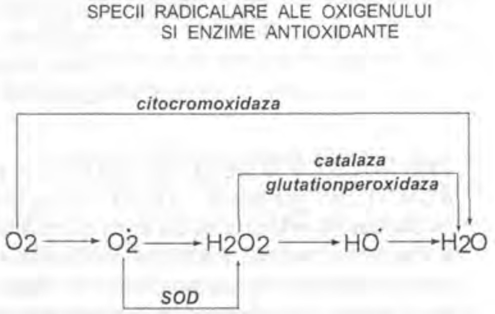


Fig. 1. Formarea şi efectele radicalilor liberi ai O_2 generatoare de stres oxidativ

Fiind mult mai reactive decât oxigenul molecular redus pe cale bivalentă oxido-reducătoare, speciile radicalare rezultate din reducerea parţială univalentă a O_2 realizează dislocarea unor atomi sau radicali din diferite molecule organice, determinând alterări ale fosfolipidelor membranare, proteinelor celulare şi ADN-ului nuclear (7).

Producerea şi acumularea radicalilor liberi este favorizată de stresurile intense, senescenţă, fumat, iradiere, inflamaţie, ateroscleroză, cancer, boli neurodegenerative şi alte stări patologice.

În astfel de situaţii, formele radicalare reactive ale O_2 parţial redus de către un singur electron, produc fenomene citotoxice, distructive, fie prin peroxidare lipidică membranară însoţită de alterarea matricei citosolice şi mitocondriale, fie prin blocarea grupărilor tiolice ale acizilor nucleici, amino-acizilor şi proteinelor celulare. De aici denumirea dată radicalilor liberi de „specii toxice ale oxigenului". Fiind molecule înalt reactive sintetizate în majoritatea ţesuturilor şi organelor, radicalii liberi contribuie prin stresul oxidativ realizat atât la modularea unor procese fiziologice cât şi la geneza şi evoluţia unor stări patologice.

Astfel s-a demonstrat că oxigenul molecular participă în mod paradoxal, nu numai la realizarea binecunoscutelor reacţii bivalente oxido-reducătoare mitocondriale indispensabile proceselor energogene celulare, ci şi la reducerea univalentă a acestuia, producătoare de specii radicalare înalt reactive şi stres oxidativ (12). Prin mecanisme similare de producere în exces a radicalilor liberi se realizează efectele nocive ale substanţelor poluante, benzochinonelor, tetraclorurii de carbon, alcoolului, catecolaminelor, etc.(13)

Mijloacele de apărare antiradicalară endogenă, capabile să contracareze generarea şi proprietăţile toxice ale radicalilor liberi, sunt reprezentate de enzimele antioxidante de tipul superoxid dismutazei (SOD), catalazei şi glutationperoxidazei (fig. 1). Într-un prim moment SOD transformă anionul superoxid prin dismutare în H_2O_2 care în prezenţa catalazei sau a glutationperoxidazei este descompusă prin reducere în apă. Proprietăţi antioxidante endogene posedă şi coenzima Q (ubiquinona), hormonii estrogeni şi mai ales melatonina, hormon indolic pineal. Aceasta din urmă s-a dovedit a fi una din cele mai puternice substanţe endogene prevăzută cu proprietăţi neutralizante captatoare şi epuratoare (scavenger) de radicali liberi (26).

Atât insuficienţa enzimelor şi substanţelor antioxidante, cât şi activarea xantinoxidazei sau nitroxidsintetazei dereglează echilibrul existent între factorii endogeni pro- şi antioxidanţi, realizând acumularea de radicali liberi şi alterări reversibile sau ireversibile moleculare adeseori mortale.

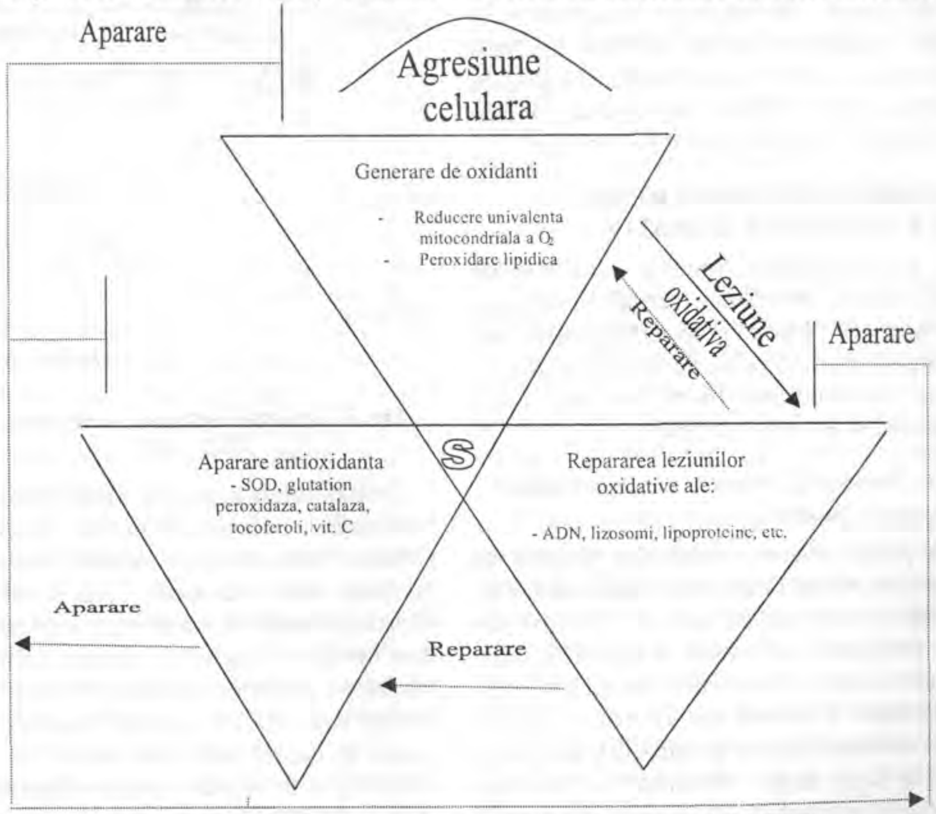

Aparare
Agresiune celulara
Generare de oxidanti
- Reducere univalenta mitocondriala a O2
- Peroxidare lipidica
Leziune oxidativa
Reparare
Aparare
S
Aparare antioxidanta
- SOD, glutation peroxidaza, catalaza, tocoferoli, vit. C
Repararea leziunilor oxidative ale:
- ADN, lizosomi, lipoproteine, etc.
Aparare
Reparare

Fig. 2. Relaţii existente între cele trei componente ale stresului oxidativ (după Beckman şi Ames, 1998)

În cazul alterărilor reversibile, concomitent cu dezechilibrele morfo-chimice celulare, au loc procese de activare a unor gene reactive inductoare de enzime implicate în sinteza de nucleoproteine reparatorii ale ADN-ului, proteinelor de fază acută, enzimelor antioxidante şi factorilor de creştere indispensabili refacerii edificiului macromolecular celular şi creşterii rezistenţei la agresiunile stresante ulterioare (18). La rândul lor, alterările ireversibile produc leziuni biochimice progresive ce duc la moarte celulară prin necroză sau apoptoză. Intensitatea efectelor citotoxice depinde atât de participarea mijloacelor endogene de apărare antiradicalară reprezentate de enzimele antioxidante cât şi de capacitatea reparatorie a leziunilor celulare (3) produse de excesul radicalilor liberi (fig. 2). Între cele trei componente ale reacţiilor generatoare de stres oxidativ există un adevărat feedback ale cărui bucle intersectează, influenţând evoluţia spre refacere sau agravare a dezechilibrelor create de factorul stresant.

2. IMPLICAŢII FUNCŢIONALE ALE STRESULUI OXIDATIV

Pe plan funcţional, speciile radicalare ale oxigenului, considerate veritabili „monştri moleculari", posedă proprietăţi benefice sau malefice de diferite grade în funcţie de concentraţia radicalilor liberi şi de activitatea enzimelor antioxidante (30).

2.1. Proprietăţi benefice ale agresiunilor stresante celulare

Din prima categorie a efectelor benefice fac parte, în primul rând, proprietăţile antibacteriene şi antivirale ale speciilor reactive ale O_2 molecular activatoare a reacţiilor fagocitare. La nivelul focarului inflamator, radicalii liberi reprezintă una din armele pe care le posedă macrofagele şi leucocitele polinucleare în lupta contre infecţiilor. O NADPH-oxidază a macrofagului activată de agentul infecţios transformă oxigenul molecular în anion superoxid care prin dismutare formează peroxid de hidrogen (H_2O_2). La rândul lor, leucocitele polinucleare eliberează mieloperoxidază, care în prezenţa ionilor de clor transformă H_2O_2 în hipoclorit şi cloramină, prevăzute cu proprietăţi antibacteriene şi antiseptice. Participarea radicalilor liberi ai oxigenului ca factori de distrugere bacteriană este întregită de activarea eliberării de citokine proinflamatorii (IL-1, TNF) şi a formării de prostaglandine, prostacicline şi leucotriene ca factori autacoizi permeabilizanţi locali (28). La acestea, se adaugă acţiunile directe şi indirecte ale NO, ca radical liber al azotului rezultat din metabolizarea L-argininei pe calea şuntată a ciclului ureei cu ajutorul nitroxidsintetazei (21) (fig. 3).

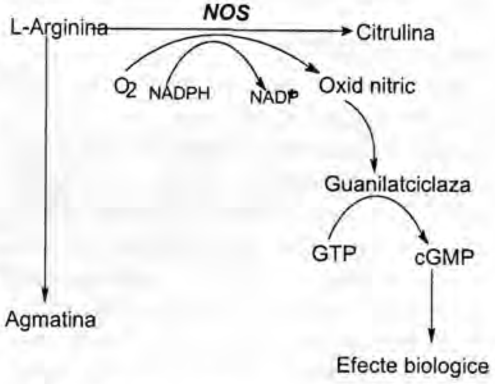


Fig. 3. Sistemul L-arginină - oxid nitric - GMP ciclic

Având durată scurtă de viaţă (5-8 sec.), NO intră în reacţie cu anionul superoxid pentru a forma un agent oxidant puternic şi de lungă durată denumit peroxinitrit (2). Acesta provoacă fenomene intense de peroxidare lipidică şi degradare proteică celulară. Inhibarea nitroxidsintetazei de către unii analogi structurali ai argininei diminuă toxicitatea şi consecinţele funcţionale ale peroxinitritului la nivelul diverselor ţesuturi şi organe. Pe de altă parte, speciile radicalare ale O_2 participă împreună cu oxidul nitric endotelial ca factori vasoactivi la fenomenele de autoreglare a circulaţiei arteriolo-capilare locale şi de întreţinere a tonusului vascular bazal (19). Tipic, din acest punct de vedere, este cazul reoxigenării ţesuturilor anterior hipoxiate. Deficitul de oxigen creat de ischemia sau ocluzia vaselor coronare de exemplu, reducând substanţial transportul de electroni de-a lungul lanţului respirator deprimă până la dispariţie reacţiile oxido-reducătoare mitocondriale formatoare de ATP indispensabil activităţii contractile a miocardului. Refacerea potenţialului oxidativ al citocromilor fiind lentă, reperfuzia cordului ischemiat sau infarctizat va realiza într-un prim moment reduceri univalente ale oxigenului molecular generatoare de radicali liberi citotoxici. Degradarea acizilor graşi polinesaturaţi ai fosfolipidelor membranare şi constituenţilor celulari de către aceştia se însoţeşte atât de prăbuşirea pompelor active şi dispariţia gradientelor ionice cât şi de alterarea proteinelor contractile (27). Pe această cale se poate realiza disfuncţia acută a contractilităţii miocardice (9).

Consecinţele distructive ale reperfuziei diminuă însă dacă se repetă perfuzia coronarelor la intervale mici şi regulate, ca urmare a fenomenelor de adaptare protectivă cunoscute sub denumirea de precondiţionare ischemică. Afectând atât structurile citoplasmatice cât şi matricea genetică a ADN nuclear şi mitocondrial, reacţiile de adaptare fenotipică produse de radicalii liberi sunt întregite de cele de tip genotipic pentru a asigura substratul morfochimic celular necesar refacerii şi realizării fenomenelor de adaptare protectivă (29). La acestea se adaugă fenomenele de inducţie enzimatică de tipul citocromului P_{450} şi superoxiddismutazei în vederea contracarării efectelor nocive ale radicalilor liberi şi asigurării reacţiilor adaptative moleculare la nivel celular.

În ultimii ani s-a demonstrat că şi NO participă la realizarea citoprotecţiei miocardice (6) întrucât atât inhibitorii biosintezei de NO cât şi ai guanilatciclazei activate de către acesta, suprimă fenomenele protectoare ale precondiţionării ischemice realizate de L-arginină (17).

Printr-un mecanism radicalar similar se realizează reacţiile adaptative produse de stresul oxidativ de efort (15). Activând reacţiile oxidative formatoare de radicali liberi şi inhibând enzimele antioxidante prevăzute cu capacitatea de blocare a generării acestora, efortul fizic determină acumulare de specii radicalare cu consecinţe negative atât asupra performanţelor musculare cât şi a perioadei de refacere (11). Vitaminele E şi C previn consecinţele nocive ale stresului oxidativ produs de efort.(10).

Cercetările privind reacţiile de adaptare din timpul stresului de efort repetat de intensitate medie sau de către hipoxia intermitentă au precizat însă că adaptarea la un anumit factor stresant protejează organismul contra acţiunilor nocive ale altor agresiuni stresante. În felul acesta se pot realiza fenomene de adaptare protectivă nu numai directe ci şi încrucişate, cu răsunet benefic multiplu.

De aici voga practicii jogging sau course à pied şi necesitatea vieţii active ca factor sanogenic.

Stresul repetat de alergare pe bandă rulantă sau de imobilizare forţată determină la şobolan o gamă variată de efecte adaptative, începând cu creşterea rezistenţei la frig sau la mediul hipoxic şi sfârşind cu prevenirea aritmiei şi reducerea necrozei cardiace ischemice (20).

Ţinta stresului la nivelul sistemului nervos central fiind structurile diencefalo-limbice şi îndeosebi hipotalamo-hipocampice, participarea acestora la producerea reacţiilor neuro-hormonale adaptative contribuie la modularea componentei psiho-afective şi senzoriale din timpul reacţiilor respective (14). Creierul uman fiind mare consumator de oxigen, creşteri importante ale formării de radicali liberi au fost constatate în timpul stării de veghe, îndepărtate de către somn

(25). Pe această bază se atribuie un important rol antiradicalar somnului fiziologic.

2.2. *Efecte malefice ale stresului oxidativ*

Din cea de a doua categorie de efecte radicalare fac parte proprietăţile distructive celulare şi moleculare ireversibile ale concentraţiilor mari de radicali liberi .

Dezechilibrele biochimice create de predominanţa speciilor radicalare ale oxigenului asupra enzimelor antioxidante, constituind un adevărat paradox al vieţii aerobe, realizează o variată patologie radicalară. Pentru ilustrare vor fi date doar câteva exemple:

Primul se referă la implicarea stresului oxidativ în senescenţă şi la producerea morţii programate celulare denumită impropriu „moarte fiziologică" sau apoptoză. Acumularea radicalilor liberi ai oxigenului la vârstnici determină dereglări biochimice multiple care privesc atât perturbarea mesajelor genetice ce asigură biosinteza şi refacerea principalilor constituenţi celulari, cât şi intensificarea apoptozei prin mecanismul activării cisteinproteazelor din grupa caspazelor, realizând un adevărat „suicid celular". La alterarea componentelor celulare esenţiale, participă şi efectele toxice ale peroxinitritului (4). Acesta provoacă intensificarea peroxidării lipidelor membranare, nitrarea proteinelor structurale, carioliză şi inhibarea metabolismului energetic celular. La rândul său, alterarea proteinelor citoplasmatice, colagenului, ţesutului conjunctiv intercelular favorizează procesele de sclerozare şi fibroză caracteristice fenomenelor de îmbătrânire, însoţite de declinul progresiv al reacţiilor neuro-endocrino-metabolice de refacere şi adaptare a funcţiilor somato-vegetative la variaţiile mediului înconjurător. Însăşi lipofuscina, acumulată în ţesutul subcutanat, celulele nervoase şi miocardice, este legată de participarea radicalilor liberi la procesele degradative tisulare ale vârstnicilor (1).

Cel de-al doilea exemplu de alterare ireversibilă de către radicalii liberi priveşte participarea acestora la producerea aterogenezei progresive a vârstnicilor. Degradând lipoproteinele membranei plasmatice prin peroxidare lipidică, radicalii liberi ai oxigenului favorizează pătrunderea colesterolului împreună cu lipidele LDL oxidate în peretele vascular, ca urmare a eliberării factorilor chemotactici de atragere a monocitelor din sânge şi transformarea lor în macrofage şi celule spumoase moarte, impregnate lipidic şi acumulate sub formă de plăci ateromatoase vasculare.

Cuplată cu tulburările aterosclerotice vasculare, peroxidarea lipidică radicalară determină la nivelul ţesutului nervos cerebral, constituit din peste 50% fosfolipide, fenomene degenerative generatoare de stări involutive de diferite grade pe plan somatic, psihoafectiv, ideativ şi comportamental (5).

Neurotoxicitatea stresului oxidativ contribuie după datele recente (22) la producerea bolilor neurodegenerative de tipul bolii Parkinson sau Alzheimer ca urmare a oxidării şi transformării mediatorilor chimici cerebrali (dopamină, noradrenalină şi serotonină) în neurotoxine endogene. Consumul excesiv de băuturi alcoolice de asemenea creşte biosinteza de radicali liberi prooxidanţi dublată de scăderea enzimelor antioxidante, determinând dependenţă alcoolică şi alterări degenerative de tip involutiv produse de intensificarea peroxidării lipidice (23). Prin acelaşi mecanism, întregit de activarea enzimei xantinoxidază formatoare de anioni superoxid la nivel hepatic, se realizează hepatopatia alcoolică generatoare de steatoză sau ciroză hepatică.

Cancerogeneza este de asemenea pusă pe seama participării speciilor radicalare ale O_2 mai ales în cazul proceselor neoplazice de cauză fizică (iradiere) sau chimică (substanţe carcinogene). Ipoteza mecanismului radicalar al oncogenezei are la bază atât creşterea radicalilor liberi produsă de radiaţiile ionizante sau drogurile cancerigene cât şi inhibarea tumorigenezei de către substanţele antioxidante.

La rândul său, creşterea speciilor reactive ale O_2 în diabetul experimental aloxanic a sugerat posibilitatea participării acestora la distrugerea celulelor pancreatice beta-insulare în diabetul zaharat. În favoarea acestui punct de vedere, pledează reducerea fenomenelor citotoxice ale aloxanului la nivel pancreatic şi hepatic la animalele tratate cu enzime antioxidante.

Datele succint prezentate atrag atenţia asupra rolului complex al stresului oxidativ produs de radicalii liberi atât ca factori de autoreglare, apărare şi adaptare protectivă cât şi de participare la geneza şi evoluţia unor stări patologice. Totodată, ele subliniază necesitatea potenţării mijloacelor de apărare antiradicalară endogenă cu substanţe antioxidante exogene de tipul vitaminelor E şi C, beta-carotenului, flavonoidelor, glutationului, gingkolidelor (24), seleniului şi chiar a polifenolilor, antocianilor şi procianidinelor din anumite vinuri roşii. Acţiunea antiradicalară a acestora se realizează fie printr-un aport crescut de electroni, fie prin cedarea de hidrogen-ioni, care disociindu-se cedează electronii necesari reducerii bivalente a oxigenului şi restabilirii oxidaţiilor celulare normale (23).

Utilizarea factorilor antioxidanţi naturali trebuie întregită şi susţinută cu o dietă antioxidantă bogată în vitamine, glutation, carotenoizi, flavonoizi, polifenoli şi microelemente care să asigure aportul alimentar adecvat necesităţilor antiradicalare crescute ale organismului agresionat de solicitările stresante normale şi patologice. Problema complexă a dietei antioxidante pe bază de consum adecvat de vegetale, fructe, sucuri, ceaiuri sau ulei de măsline merită însă o atenţie aparte, ce depăşeşte cadrul limitat al prezentului referat.

BIBLIOGRAFIE

1. Ames B.N., Shigenaza M.K., Hagen T.M., Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90, 4917-4922.
2. Beckman J.S., Tsai J.H.M., Reaction rates and diffusion in the toxicity of peroxynitrite, *Biochemistry*, 1994, 16, 8-10.
3. Beckman K.P., Ames B.N., The free radical theory of aging matures, *Physiol Rev*, 1998, 72, 547-572.
4. Benzi G., Moretti A., Age and peroxidative stress-related modifications of the cerebral enzymatic activities, *Free Radical Biol Med*, 1995, 19, 1, 77-101.
5. Cadet J.L., Free radicals mechanisms in the central nervous system: an overview, *Int J Neurosci*, 1988, 40, 13-18.
6. Chang I., Rao N.V., Markewitz B.A., Haidal J.R., Michel J.R., Nitric oxide donor prevents hydrogen peroxide-mediated endothelial cell injury, *Am J Physiol*, 1996, 14, 6, L 931-936.
7. Cotran R.S., Kumar V., Collins T., *Pathologic basis of disease*, ed. W B Saunders, Sixth edition, Philadelphia, 1999.
8. Debi C., La biochimie de l'oxygene, *La Recherche*, 1991, 228, 22, 57-64.
9. Dhalla N.S., Golfman L., Takeda S., Nagano M., Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: a brief review, *Canad J Cardiol*,1999, 15(5), 587-593.
10. Goldfarb A.H., Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress, *Med Sci in Sports and Exercise*, 1993, 25, 2, 232-236.
11. Haulică I., Apostol I., Antioxidantele in stresul oxidativ de effort, *Rev Med Chir*, 1993, 97, 3, 399-402.
12. Haulică I., Boişteanu D., Paradoxul oxigenului, *Rev Med Chir*, 1996, 100, 1-2, 33-40.
13. Kappus H., A survey of chemical inducing lipid peroxidation in biological systems, *Chemistry and Physiscs of lipids*, 1987, 45, 105-115.
14. Li H.Y., Ericsson A., Sawchenko P.E., Distinct mechanisms underlie activation of hypothalamic neurosecretory neurons and their medulary catecholaminergic afferents in categorically different stress paradigms, *Neurobiology*, 1996, 93, 2359-2364.

15. Li Ji L., Oxidative stress during exercise : Implication of antioxidant nutrients, *Free Radical Biol. Med.*, 1995, 18, 6, 1079-1086.
16. Sies H., Cadenas E., Oxidative stress-damage to intact cells and organs, *Phil Trans R Soc Lond*, 1985, B 311, 617-631.
17. Losano G., Pagliaro P., Gattullo D., Marsh N.A., Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1994, 21, 783-789.
18. Malyshev S.Y., Manukhina E.B., Stress, adaptation and nitric oxide, *Biochemistry*, 1998, 63, 7, 840-853.
19. Marin J., Angeles Rodriguez-Martinez M., Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions, *Pharmacol Ther*, 1997, 75, 2, 111-134.
20. Meerson F.Z., Adaptive protection of the heart and stabilization of myocardial structures, *Basic Res Cardiol*, 1991, 86, 87-88.
21. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A., Nitric oxide : physiology, pathophysiology and pharmacology, *Pharmacol Rev*, 1991, 43, 109-142.
22. Moser A., *Pharmacology of endogenous neurotoxins*, ed. Birkhauser, Boston, 1998, 265 pages.
23. Nordmann R., Radicaux libres, stress oxidatif et vitamines antioxydantes, *C R Soc Biol*, 1993, 187, 277-285.
24. Rapin I.R., Lamproghe S., Drien K., Dezendis F.V., Demonstration of antistress activity of an extract of Gingko-biloba, *Gen Pharmac*, 1994, 25, 5, 1009-1016.
25. Reimund E., The free radical flux theory of sleep, *Medical hypothesis*, 1994, 43, 231-233.
26. Reiter R.J., Toeggeler B., Tan D.X., Chen L.D., Antioxidant capacity of melatonin, *Neuroendocrinol Lett*, 1993, 15, 103-116.
27. Scott F.A., Rabito C.A., Oxygen radicals and plasma membrane potential, *Free Radicals Biol Med*, 1988, 5, 237-246.
28. Watkins L.R., Maier S.F., *Cytokines and pain*, ed. Birkhauser Verlag, Basel, Boston, Berlin, 1999, 221 pages.
29. Wink D.A., Handbauer S., Grisham M.B., Laval F., Chemical Biology of nitric oxide : Regulation and protective and toxic mechanisms, *Current topics in cellular regulation*, 1996, 34, 159-171.
30. Yu B.P., Cellular defenses against damage from reactive oxygen species, *Physiol Rev*, 1994, 74, 1, 139-162.

NOUTATE

TOLERANŢA LA VANCOMICINĂ ÎN INFECŢIILE CU STREPTOCOCUS PNEUMONIAE

Într-o statistică efectuată la Memphis, în 2000 infecţia cu streptococus pneumoniae reprezintă cauza cea mai frecventă a meningitelor şi pneumoniilor acute, grevate de o mortalitate de 30% respectiv 5% la pacienţii trataţi. Această rată mare de mortalitate poate fi atribuită în parte rezistenţei şi în parte *toleranţei* faţă de cele mai multe antibiotice disponibile. Noţiunea de toleranţă, diferită de rezistenţă, a fost descrisă în 1970 şi caracterizează acele bacterii care îşi opresc creşterea în prezenţa antibioticului, fără a suferi liza, pentru a şi-o relua ulterior. Vancomicina este antibioticul de elecţie, folosit de câţiva ani în infecţiile cu suşe rezistente. Recent, toleranţa S. pneumoniae la Vancomicină a devenit o problemă majoră ce constituie premiza dezvoltării ulterioare a rezistenţei bacteriene. (Atkinson RM, Mitchell LS, Tuomanen E, Mechanisms of Tolerance to Vancomicyn in Streptoccocus pneumoniae, *Infections in Medicine*, 2000, 17, 793-801).

Robert Müller

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

CELULELE NK ÎN FIZIOLOGIA RELAŢIILOR MATERNO-FETALE

Iolanda Blidaru[*], Corina Cianga[**], Sebastian Slătineanu[*]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
[*]Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie, Maternitatea „Cuza Vodă”
[**]Disciplina de Imunologie

NK CELLS IN THE PHYSIOLOGY OF THE FETOMATERNAL RELATIONSHIPS (Abstract) : The NK cells are large granular lymphocytes that are found as aproximately 2-15% of the global peripheral lymphocytes. As endometrial granulocytes, they represent 70% of the decidual leukocytes during the first trimester of pregnancy, with a proggressive decreasing until term. The complex actions of these numerous and active cells, consist in : 1) placental regulation and control, based on the receptors for the HLA - G and HL - C antigens, that are trophoblast specific and act as universal inhibitors of the NK cells ; 2) secretion of a large range of cytokines as IL-1, TNFα, IL-8, TGF, IFNγ, GM-CSF, CSF1 which regulate the trophoblastic proliferation, differentiation and invasion ; 3) removal of abnormal trophoblastic cells, which may appear in such a proliferating cell population ; 4) infectious protection of the placental unit, due to their unspecific cytotoxic effect. In conclusion, the NK lymphocytes have important implications in the formation of the decidua, as the maternal side of the fetomaternal interface and they are deeply involved in the evolution of normal pregnancy concerning the nutritional, hormonal and immunologic aspects. **Key words :** NK CELL, FETOMATERNAL RELATIONSHIP, UTERINE NK CELLS

INTRODUCERE

La om, celula NK este un limfocit mare granular (LGL=large granular lymphocyte), denumit astfel datorită granulelor sale intracitoplasmatice şi a raportului mare dintre citoplasmă şi nucleu. Aceste celule includ 2-15% dintre limfocitele sângelui periferic. Activitatea lor funcţională este măsurabilă printr-un test de eliberare a ^{51}Cr în 4 ore, faţă de linia celulară eritroleucemică K562.

Spre deosebire de limfocitele T şi B, celulele NK, componente ale apărării nespecifice, nu exprimă receptor specific pentru antigen, nu posedă memorie imunologică şi nici specificitate de interacţiune, putând liza fără sensibilizare prealabilă ţinte variate, într-o manieră MHC nerestrictivă.

Celulele NK au fost evidenţiate prima oară ca o populaţie de celule non-T, non-B cu efect citotoxic asupra celulelor maligne, celule ce au ca particularitate faptul că exprimă pe suprafaţă lor mult mai puţine molecule MHC (major histocompatibility complex) decât cele normale. Această constatare a cărei similitudine cu antigenitatea trofoblastului uman este evidentă, a condus la formularea explicaţiilor cu privire la mecanismul recunoaşterii celulelor ţintă de către celulele NK.

În timpul ciclului menstrual, se observă o scădere semnificativă a activităţii NK în perioada periovulatorie, considerată a fi indusă mai ales de modificările secretorii ale gonadotrofinelor decât de cele ale hormonilor steroizi.

Sub influenţa hormonilor secretaţi la sfârşitul ciclului menstrual şi la debutul sarcinii, celulele stromale uterine se multiplică, se diferenţiază şi sunt colonizate de celule de origine medulară pentru a forma decidua, ca versant matern al interfeţei materno-fetale cu rol nutriţional, hormonal şi imunologic.

ROLUL FIZIOLOGIC AL CELULELOR NK

Rolul complex al acestor celule se manifestă :

- în apărarea organismului (imunitate antivirală, antibacteriană, antiparazitară, antineoplazică) ;
- în fenomenul de imunomodulare, prin elaborarea unor citokine ca interleukina-2 (IL2), interferon γ (IFNγ), B cell growth factor (BCGF) şi a unor mediatori chimiotactici ca factor de activare plachetară (PAF) pentru celulele imunităţii nespecifice ca PMN şi monocite ;
- în reglarea hematopoiezei prin citotoxicitatea exercitată asupra precursorilor medulari imaturi ai acestora ;
- în fenomenele reproducerii şi controlul placentaţiei (5) în care sunt profund implicate celulele NK uterine.

PARTICULARITĂŢI BIOLOGICE ALE CELULELOR NK

Recunoaşterea de către celulele NK a moleculelor MHC de clasa I are drept rezultat un semnal inhibitor sau stimulator (6), receptorii celulari responsabili fiind desemnaţi respectiv drept inhibitori sau activatori (KIR = Killer Cell Inhibitory Receptor, KAR = Killer Cell Activatory Receptor). Până în prezent a fost descrisă o familie de cel puţin 12 gene cu alelele lor probabile şi variante ale acestora implicate în biologia KIR/KAR, descrise la nivelul cromozomului 19.

KIR/KAR sunt glicoproteine transmembranare, ce posedă o diversitate considerabilă în domeniul extracelular, care permite discriminarea diferitelor molecule polimorfice MHC de clasa I de către receptori. Cele două structuri distincte ale domeniilor transmembranar şi citoplasmatic reflectă rolul acestora de semnal inhibitor sau activator.

Receptorii KIR/KAR care recunosc două subgrupe diferite de alele HLA-C, posedă două domenii ce aparţin superfamiliei imunoglobulinelor (IgSF = imunglobuline super family), iar cele cu trei domenii IgSF recunosc alelele HLA-A sau HLA-B (9).

Receptorii KIR au o coadă citoplasmatică relativ lungă care conţine două motive inhibitorii având tirozina drept bază, numită ITIM (Immune Receptor Tyrozine-Based Inhibitory Motifs), care mediază inhibiţia NK printr-o protein-tirozin-fosfatază. Receptorii KAR posedă un domeniu transmembranar ce conţine un reziduu polar de lizină şi o coadă citoplasmatică scurtă, fără ITIM (9).

Aceşti receptori sunt exprimaţi constituţional şi de către celulele NK uterine care posedă aceeaşi diversitate de KIR/KAR ca şi celulele NK periferice.

Interacţiunea între celula NK şi ţintă impune participarea şi a altor molecule membranare, dintre care un marker de suprafaţă care are funcţie de moleculă de adeziune intercelulară şi transducţie a semnalului antigenic şi care pare să joace un rol important în citotoxicitatea mediată de celulele NK este CD 45 (T 200 LCA - leukocyte commun antigen). Considerat a fi un NK-R, deşi ligandul său este necunoscut, în sens mai larg CD 45 este considerat ca receptor ce mediază citotoxicitatea sau activarea MHC – independentă.

O altă cale de recunoaştere a celulelor ţintă de către celulele NK o reprezintă anticorpii, faţă de care celulele NK prezintă receptori FCγ R III (CD 16). Legarea acestor anticorpi activează celulele NK care exercită o citotoxicitate eficientă faţă de orice ţintă nucleată opsonizată cu anticorpi (ADCC = citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi). Activarea celulelor NK secundară fixării anticorpilor la CD16 se realizează ca urmare a transducţiei semnalului via polipeptidului ξ care este fosforilat la nivelul tirozinei din componenţa sa. Blocarea experimentală a fosforilării blochează ADCC exercitat de celulele NK.

Recunoaşterea celulelor ţintă de către limfocitele NK necesită nu numai legarea

NK-R, CD16, CD45 de către liganzii specifici ai celulelor ţintă ci şi realizarea unei adeziuni strânse între cele două celule. Cuplurile realizate (CD2/LFA3 şi LFA1/ICAM 1-2) sunt importante atât pentru adeziunea intimă intercelulară cât şi pentru amplificarea stimulului antigenic şi activarea celulară (LFA = leucocyte-function-associated antigen ; ICAM = intercellular adhesion molecule). Activarea CD2 declanşează mobilizarea Ca^{2+} în celule NK şi în timp le stimulează capacitatea citotoxică. Este foarte probabilă folosirea de către celulele NK a mai multor căi de recunoaştere, prin combinarea cărora creşte numărul de tipuri de celule ţintă recunoscute.

Citotoxicitatea MHC-independentă exercitată de celulele NK se datorează bogatului lor arsenal de enzime litice, eliberate de lizozomi, cum ar fi : acilsulfataza, care degradează cerebrozidele membranare, perforina, granzimele 1,2,3, precum şi eliberării de derivaţi oxigenaţi şi hidroxilaţi ca O_2, H_2O_2, radicali OH şi de factori citotoxici direcţi ca TNF şi limfotoxina.

CELULELE NK UTERINE

Utilizarea anticorpilor monoclonali a permis o evidenţiere mai precisă a migraţiei şi populaţiilor celulare de la nivel. Acestea sunt :

a) **celulele NK** (CD2+, CD3 -, CD45+), numeroase şi active în special la debutul sarcinii, sunt atrase la acest nivel de embrionul viu. Celulele NK deciduale sunt diferite de cele periferice, deoarece ele nu exprimă decât rareori antigenul CD16. Deşi celulele NK nu au un efect litic propriu-zis asupra trofoblastului, ele intervin prin numeroasele citokine pe care le pot produce.

b) **LGL endometriale**, identificate histologic prin granulele lor acidofile, reprezintă 70% din leucocitele deciduale în timpul primului trimestru de sarcină, numărul lor scăzând treptat până la naştere. Ele posedă un fenotip particular, având markeri ai celulelor T (CD2 şi CD7) şi markerul CD56 caracteristic celulelor NK periferice. Concentraţia moleculei CD56, care intervine în adeziunea celulară, este de 22 ori mai mare decât la celulele NK periferice.

Aceste celule apar la nivel endometrial în a 6-a zi după ovulaţie şi dispar în absenţa implantării, dar dacă aceasta se produce, ele proliferează pe parcursul primului trimestru de sarcină (4), proliferarea lor fiind sub control hormonal (hormonul luteinizant, gonadotrofina corionică, estradiolul, progesteronul, testosteronul, etc.). Prezenţa lor în perioada a doua a ciclului menstrual normal a fost pusă în legătură cu pregătirea ţesuturilor materne pentru nidaţie şi sarcină. Spre deosebire de situarea lor intraepitelială întâlnită în majoritatea mucoaselor, LGL uterine sunt grupate în stroma deciduală. In vitro, celulele K562, ţinta pentru celulele NK şi LAK (celule K activate de limfokine), sunt distruse de LGL, care însă nu au acest efect asupra trofoblastului.

IL-2 antrenează o proliferare şi o activare a celulelor LGL ($CD56^+$) care devin citotoxice (LAK) faţă de trofoblastul de prim trimestru. Tratat cu interferon γ, trofoblastul devine rezistent faţă de acţiunea citotoxică a celulei NK, datorită creşterii exprimării antigenelor HLA-G de către trofoblast (8).

Datorită asemănării celulelor NK endometriale cu cele fetale, este posibil ca ele să reprezinte un subset distinct de celule NK sau rezultatul unei diferenţieri specific tisulare apărută în uter după migrarea din torentul circulator. Cercetări recente au evidenţiat faptul că proporţional, numărul de celule care exprimă fiecare tip de KIR/KAR diferă în sângele periferic faţă de endometru (3).

Exprimarea KIR/KAR de către celulele NK deciduale determină recunoaşterea moleculelor HLA-C şi HLA-G, acestea din urmă acţionând ca un inhibitor universal al celulelor NK. S-a confirmat existenţa a cel puţin trei tipuri de KIR pentru HLA-G : un receptor specific pentru HLA-G neinfluenţat de anticorpii anti-KIR cunoscuţi, CD94 şi CD158 a şi b, care ar putea funcţiona ca şi complexe inhibitorii (7). Dacă prezenţa KIR care reacţionează cu HLA-G pare să asigure supravieţuirea celulelor trofoblastice, semnalele activatoare rezultate din interacţiunea KAR--HLA-C induc modificarea repertoriului citokinic al celulelor NK deciduale materne. Astfel, extensia procesului de infiltrare a trofoblastului în uter poate fi controlată, menţinându-se delimitarea graniţei dintre ţesuturile materne şi fetale (4, 5).

ROLUL CELULELOR NK ÎN REPRODUCERE

Se consideră că există numeroase argumente asupra rolului important al celulelor NK deciduale în reproducere, care pare să fie deosebit de complex (5).

Celulele NK elimină celulele trofoblastice anormale care pot apare într-o populaţie celulară atât de proliferativă şi limitează migrarea trofoblastului în deciduă şi în arterele spiralate. Pe de altă parte celulele NK intervin atât în procesele normale de proliferare, diferenţiere şi invazie trofoblastică, cât şi în fenomenele de imunosupresie prin secreţia de citokine, în particular de IL8, TJ6, considerată ca element predictiv al evoluţiei sarcinii (2), TGFβ (transforming growth factor), GM-CSF (granulocyte--macrophage -CSF), CSF1 (colony-stimulating factor) şi LIF (leucocyte inhibiting factor). Prin efectul lor citotoxic nespecific, ele au şi un rol protector antiinfecţios al unităţii feto-placentare.

CONCLUZII

În timpul sarcinii, activitatea celulelor NK este diminuată începând din primul trimestru până la termen, aspect esenţial pentru fenomenele de facilitare şi toleranţă a unităţii feto-placentare.

Variaţiile individuale ale repertoriului KIR/KAR exprimat de celulele NK uterine conduc la concluzia că fiecare femeie posedă un repertoriu propriu al receptorilor celulelor NK, răspunsul matern la trofoblastul alogenic putând varia, în funcţie de repertoriul deja stabilit al celulelor NK materne.

BIBLIOGRAFIE

1. Colonna M. - Specificity and function of immunoglobulin superfamily NK cell inhibitory and stimulatory receptors. *Immunological Reviews*, 1997, 155, 127-134.
2. Coulam C.B., Beaman K.D. - Reciprocal alteration in circulating TJ6+ CD19+ and TJ6+ CD56+ leukocytes in early pregnancy predicts success or miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 1995, 34 (4), 219-224.
3. Hiby S.E., King A., Sharkey A.M., Loke Y.W. - Human uterine NK cells have a similar repertoire of killer inhibitory and activatory receptors to those founds in blood, as demonstrated by RT-PCR and sequencing. *Molecular Immunology*, 1997, 34(5), 419-430.
4. King A., Gardner L., Loke Y.W. - Human decidual leukocytes do not proliferate in response to either extravillous trophoblast or allogeneic peripheral blood lymphocytes. *J Reprod Immunol* 1996, 30 (1), 67-74.
5. King A., Loke Y.W., Chaouat G. - NK cells and reproduction, *Immunol.Today*, 2(18), 1997, 64-66.
6. Lanier L.L., Phillips H.J. - Inhibitory MHC class I receptors on NK cells and T cells, *Immunol Today*, 1996 Feb., 17(2), 86-91.
7. Mandelboim O., Pazmany L., Davis D.M., Vales-Gomez M., Reyburn H.T., Rybalov B., Strominger J.L. - Multiple receptors for HLA-G on human natural killer cells, *Proc Nat Acad Sci, USA*, 1997, 94, 14666-14670.
8. McMaster M.T., Librach C.L., Zhou Y., Lim KH., Janatpour M.J., DeMars R., Kovats S., Damsky C., Fisher S.J. - Human placental HLA-G expresion is restricted to differentiated cytotrophoblasts, *J Immunol*, 1995, Apr 15, 154(8), 3771-3778.
9. Moretta A., Biassoni R., Bottino C., Pende D., Vitale M., Poggi A., Mingari M.C., Moretta L. - Major histocompatibility complex class I-specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. *Immunological Reviews*, 1997, 155, 105-118.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

MECANISMELE MOLECULARE ALE APOPTOZEI. SISTEMUL Fas ŞI SISTEMUL TNF. SISTEMUL PROTEAZELOR ICE. FAMILIA Bcl-2

L.M. Goga, Otilia Mihaela Vasiliu, C.R. Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară

MOLECULAR MECANISMS OF APOPTOSIS. Fas AND TNF SISTEMS. ICE PROTEASE SISTEM. Bcl-2 FAMILY (Abstract): For every cell is a time to live and a time to die. The cell death that occurs during embryogenesis, normal tissue turnover, patological conditions like cancer cells, etc. is „programmed cell death" or apoptosis. In this study we report on apoptosis mediated by cytokines. Fas ligand and tumor necrosis factor bind to their receptors and induce apoptosis. **Key words:** APOPTOSIS, DEATH FACTOR AND RECEPTOR, PROTEASES.

Apoptoza sau moartea celulară programată este un fenomen fiziologic, reglator, ce echilibrează numărul celulelor dintr-un ţesut normal. Ea face parte din viaţa normală a celulelor la fel ca şi diferenţierea şi diviziunea, fiind un proces activ ce pune în acţiune metabolismul propriu al unei celule (constatare ce a determinat introducerea termenului de moarte celulară programată sau „sinucidere celulară"). Celula participă activ la un program de autodistrugere comparabil cu un suicid. Apoptoza este ireversibilă, nu este toxică pentru celulele vecine şi poate apare atât în condiţii fiziologice (dezvoltarea embrionară, turnoverul normal al ţesuturilor, etc.) cât şi patologice (tumori maligne, etc.).

Există cel puţin două mecanisme diferite prin care o celulă se sinucide în procesul de apoptoză. Unul dintre acestea este generat de semnale provenite din interiorul celulei, celălalt fiind declanşat de „activatorii morţii" (death activators) care se leagă de receptori specifici de pe suprafaţa celulară. Printre aceşti activatori putem enumera factorul de necroză tumorală (TNF), limfotoxina, ligandul Fas (FasL).

În cazul primului mecanism, membrana externă a mitocondriei, a reticulului endoplasmatic şi a învelişului nuclear exprimă pe suprafaţa proteina Bcl 2, care mai apoi se leagă de o altă proteină, Apaf 1 ; aceasta se leagă în continuare de o protează-caspase 9, formându-se astfel o structură trimerică Bcl 2-Apaf 1-caspase 9, numită apoptozom. Afectarea structurii interne a celulei duce la scindarea acestei structuri cu eliberarea heterodimerului Apaf 1-caspase 9, care agregă în citosol. Factorul caspase 9 clivează şi activează în continuare alţi factori caspase, declanşând cascada proteolitică a acestora care duce în cele din urmă la digestia proteinelor structurale în citoplasmă, degradarea ADN-ului cromozomal şi moartea celulei.

Al doilea mecanism se referă la semnale provenite din exteriorul celulei, aşa numiţii „activatori ai morţii" (FasL şi TNF) care se leagă de receptori specifici (Fas şi TNFr) de pe suprafaţa membranei celulare. Acest mecanism declanşează semnale ce se transmit în citoplasmă şi duc la activarea factorului caspase 8, care, la fel ca şi factorul caspase 9, iniţiază activarea cascadei proteolitice ce duce la moartea celulei. Procesul morţii celulare fiziologice a fost împărţit în mai multe etape:

1) etapa precoce în care acţionează stimulul ce induce semnalul apoptotic
2) recepţionarea şi transmiterea semnalului apoptotic către mecanismul efector al morţii celulare; are loc activarea „genelor morţii" şi sinteza de macromolecule
3) etapa efectoare în care acţionează proteazele, sistemele reglatoare, endonucleazele, transglutaminazele, ce determină fragmentarea nucleară continuată de fragmentarea celulei şi formarea corpilor apoptotici
4) etapa post-mortem în care se desfăşoară procesul de fagocitare a corpilor apoptotici

LIGANDUL Fas ŞI FAMILIA TNF

Citokinele reprezintă un grup de proteine care reglează proliferarea şi diferenţierea celulară prin legare la receptori specifici la nivelul celulelor ţintă. În funcţie de structură, se diferenţiază cel puţin trei subfamilii de citokine, şi anume: factori de creştere cu grupare „cistein", factori de necroză tumorală şi citokine helicale.

Familia TNF cuprinde ligandul Fas (FasL), limfotoxina, factorul de necroză tumorală, liganzii CD 30, 4-1 BB, CD 40, CD 27 şi TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) (17). FasL este o proteină membranară tip 2, caracterizată prin faptul că gruparea azot terminal este situată în citoplasmă iar regiunea carbon terminal în spaţiul extracelular. Membrii familiei TNF se aseamănă prin structura regiunii extracelulare, pe când segmentul citoplasmatic diferă în ceea ce priveşte secvenţa de aminoacizi şi lungimea acestuia.

Se consideră că toţi membrii familiei TNF sunt procesaţi la o formă solubilă, în cazul FasL şi TNF aceasta realizându-se prin intermediul unei metaloproteinaze membranare (8). În formă solubilă, FasL uman este funcţional, spre deosebire de FasL de la şoareci care îşi pierde activitatea când este clivat de la nivelul membranei. TNF uman de la nivelul membranei este însă mai activ decât TNF solubil în procesul de activare a receptorilor TNF de tip 2 (9). Astfel, prin clivarea TNF şi FasL de la nivel membranar se atenuează acest proces. Formele solubile ale TNF şi FasL uman au o structură trimerică. Se pare că şi TNF şi FasL legate de membrană au capacitatea de a forma structuri trimerice. Analiza prin difracţie cu raze x a TNFα şi TNFβ a arătat că fiecare monomer formează o structură cu straturi elongate, antiparalele şi β plisate asemeni unui sandwich. Prin modelare computer-asistată a secvenţei de aminoacizi a FasL, s-a demonstrat că forma legată a FasL are o structură terţiară similară cu TNFα şi TNFβ.

Fas ŞI FAMILIA DE RECEPTORI TNF

Fas (APO-1 sau CD 95) este o proteină membranară tip 1 şi face parte din familia de receptori TNF (TNFr) care cuprinde doi TNFr (TNFr1 şi TNFr2), receptorul pentru limfotoxina β, receptorii NGF (p75), CD 40, CD 27 şi CD30. La această familie s-au mai adăugat alţi trei noi membri, DR3 uman (death receptor-3) /WSL-1, HVEM uman (herpes virus early mediator) şi CAR1 (cytopathic avian leukosis-sarcoma virus receptor) (17, 3, 14, 16, 2). Membrii familiei de receptori TNF se aseamănă prin structura regiunii extracelulare care este constituită din subdomenii bogate în cisteină şi se diferenţiază prin regiunea citoplasmatică ce are o similitudine mică printre membri, excepţie făcând Fas, TNFr1, DR-3/WSL-1 şi CAR1.

TNF induce apoptoza, activează transcrierea factorului NF-KB şi poate de asemenea să stimuleze şi proliferarea timocitelor. Deşi ambele forme, TNFr1 cât şi TNFr2, pot transmite semnalul pentru apoptoză şi pentru activarea NF-KB, TNFr1 este mai puternic implicat în transmiterea acestor semnale (20), TNFr2 fiind responsabil în special de declanşarea semnalului pentru proliferarea timocitelor. Analiza mutaţională subsecvenţială a Fas şi TNFr1 a arătat existenţa unor domenii omoloage (constituite din aproximativ 80 de aminoacizi) în regiunea citoplasmatică care au fost desemnate ca „domenii ale morţii celulare" (death domain), deoarece sunt răspunzătoare de transmiterea semnalelor morţii celulare. S-a demonstrat că şi DR-3/WSL-1 şi CAR-1 conţin „domenii ale morţii celulare" răspunzătoare de transmiterea semnalului apoptotic (3, 14, 2). Folosind spectroscopia heteronucleară multidimensională RMN s-a arătat că aceste domenii au o structură terţiară plisată de natură proteică, constituită din 6 spirale antiparalele, α amfipatice (12), iar cantitatea mare de aminoacizi prezentă la suprafaţă răspunde de medierea interacţiunilor la nivelul „domeniilor morţii".

CASCADA DE SEMNALE APOPTOTICE CARE DUCE LA ACTIVAREA PROTEAZELOR ICE

Folosind analiza prin difracţie cu raze X a complexului TNFβ-receptor TNF, s-a demonstrat că acesta are o structură trimerică, sugerând că TNF induce trimerizarea receptorului. Datorită asemănărilor dintre structurile FasL şi TNF şi dintre receptorii Fas şi TNF, s-a ajuns la concluzia că FasL induce trimerizarea regiunii citoplasmatice a Fas, care apoi transmite semnalul apoptotic.

În urma experienţelor făcute de Boldin şi col. şi Chinnaiyan şi col. în 1995 pe sisteme hibrid de drojdii, s-a descoperit o moleculă numită FADD (Fas-associating protein with death domain) sau MORT1, care conţine un „domeniu al morţii" la capătul carbon terminal. Această moleculă FADD/MORT1 este recrutată de Fas după activarea sa şi se leagă de acesta prin interacţia dintre „domeniile morţii" (13), regiunea azot-terminal a moleculei FADD/MORT1 fiind responsabilă de transmiterea descendentă a semnalului apoptotic. Această regiune azot-terminal a fost numită şi „domeniu efector al morţii" (death effector domain-DED).

O moleculă similară denumită TRADD (TNFr1-associated death domain protein) se leagă de TNFr1, însă spre deosebire de FADD/MORT1 nu poartă un „domeniu efector al morţii-DED", ci doar un „domeniu al morţii" care este răspunzător de medierea apoptozei. Această deosebire aparentă dintre FADD/MORT1 şi TRADD a fost soluţionată de descoperirea faptului că TRADD se leagă de FADD/MORT1 la nivelul „domeniilor morţii" pe care le deţine (11). Astfel, Fas şi TNFr1 folosesc FADD/MORT1 ca traseu comun pentru transmiterea semnalului apoptotic.

În plus faţă de această cale, se pare că TNFr1 are şi o altă posibilitate de transmitere a semnalului, prin intermediul RIP (receptor interacting protein) care se leagă preferenţial de TRADD (10). RIP este o kinază de tip serină/treonină care conţine un „domeniu al morţii" prin intermediul căruia se leagă de TRADD, însă nu conţine un „domeniu efector al morţii", apărând astfel ideea că ar putea exista o altă moleculă efectoare implicată în transmiterea semnalului morţii celulare.

Această moleculă a fost descoperită de Wallach şi col. care au folosit tot sisteme hibrid de drojdii, caracterizarea ei biochimică fiind făcută de grupul condus de Dixit şi Peter. Molecula a fost denumită iniţial FLICE (FADD-like ICE) sau MACH (MORT1-associated CED3 homologue) şi este desemnată în prezent ca factor caspase 8 (Tab. I). Membrii familiei caspase pot fi grupaţi în trei subfamilii: caspase-1 (ICE), caspase-2 (ICH-1) şi caspase-3 (CPP32).

Factorul caspase 8 prezintă în regiunea azot-terminal două domenii DED prin intermediul cărora se leagă de FADD/MORT1 şi clivează preferenţial substraturile caspase 3 faţă de substraturile caspase 1 (ICE) (1). În fig.1 este prezentat modelul curent pentru apoptoza mediată de Fas şi TNFr1.

Prin cuplarea FasL cu Fas se produce trimerizarea receptorului Fas, care apoi

TABELUL I
Superfamilia proteazelor ICE

Proteaze	Nume alternative	Secvenţa de recunoaştere	Substrat
Caspase 1	ICE	YVAD	pro-IL1$_{\beta}$ pro-caspase3 şi 4
Caspase 4	ICErel-II,TX,ICH-2		
Caspase 5	ICErel-III,TY		
Caspase 2	ICH-1		PARP
Caspase 9	ICE-LAP6		PARP
Caspase 3	CPP32,Yama,apopain	DEVD	PARP,DNA-PK, SRE/BP, rho-GDI
Caspase 6	Mch2	VEID	
Caspase 7	Mch3,ICE-LAP,CMH-1		Lamin A
Caspase 8	FLICE,MACH,Mch5		PARP,pro-caspase 6
Caspase 9	ICE-LAP6,Mch6		
Caspase 10	Mch4		PARP

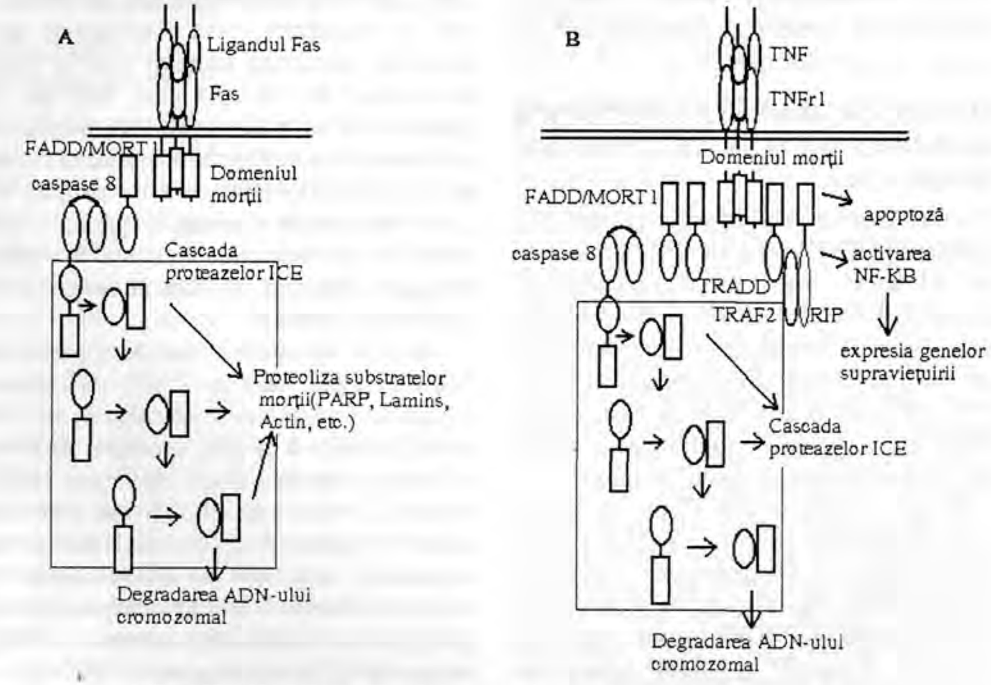


Fig.1. Modele pentru semnalele apoptotice declanşate de factorii morţii.
(A) apoptoza Fas-indusă. (B) apoptoza indusă de TNF

recrutează factorul caspase 8 (FLICE/MACH) prin intermediul unui adaptor, FADD/MORT1. Oligomerizarea lui FLICE produce activarea proteolitică şi declanşarea cascadei proteazelor ICE. Membrii ICE clivează substraturi variate, cum ar fi PARP, lamin, rho-GDI, actina, şi determină schimbări morfologice la nivelul celulelor şi nucleilor (Fig. 1 A).

În cazul TNF, acesta se leagă de TNFr1 care este trimerizat şi recrutează TRADD prin interacţiunea domeniilor morţii. Prin intermediul domeniului morţii, TRADD recrutează FADD/MORT1 pe de o parte, pentru a activa factorul caspase 8, iar pe de altă parte, RIP se leagă de TRADD şi declanşează un semnal apoptotic. În plus, RIP împreună cu TRAF2 activează factorul NF-KB, care poate induce expresia unor gene de supravieţuire (Fig. 1 B).

A fost identificat şi un alt efector al căii apoptotice numit RAIDD (RIP-associated Ich-1/CED-3 homologous protein with a death domain) (4) ce se leagă de RIP prin „domeniul morţii" pe care îl deţine şi atrage factorul caspase 2 (Ich-1), realizând astfel transferul semnalului la alţi receptori. Caspase 10/Mch 4/FLICE 2 este un alt factor caspase, omolog cu caspase 8, iar gena sa este legată de gena factorului caspase 8 la nivelul locusului cromozomial uman 2q23. Caspase 10 induce apoptoza după transfecţie în celulele MCF-7, însă mecanismul biochimic exact nu se cunoaşte încă.

Semnalul provenit de la Fas este restricţionat în apoptoză deoarece şi alţi membri ai familiei de receptori TNF, incluzând şi TNFr1, activează NF-KB. Activarea NF-KB de către membrii familiei de receptori TNF este mediată de TRAF (TNF receptor-associated family factor) (18). Din această familie au fost identificaşi cinci membri şi toţi conţin un domeniu TRAF format din 230 aminoacizi. TRAF-2 se leagă direct de TNFr2 şi indirect de TNFr1 prin intermediul TRAD şi RIP. Un factor inhibitor al TRAF-2 blochează activarea NF-KB indusă de TNF, dar nu şi apoptoza. În schimb, blocând activarea NF-KB prin intermediul inhibitorului, se potenţează activitatea citotoxică a TNF în diverse celule, sugerând că activarea NF-KB conduce la exprimarea unei proteine care inhibă citotoxicitatea indusă de TNF. NF-KB este format din două subunităţi (p50 şi p65) şi participă la formarea unei structuri complexe împreună cu IKB în celulele moarte. Semnalul de la TRAF-2 determină fosforilarea IKB şi degradarea subsecvenţială de către proteozomi. NF-KB, eliberat de la nivelul lui IKB, intră în nucleu şi activează anumite gene răspunzătoare de sinteza NF-KB. Celulele cărora le lipseşte un component al NF-KB (65 Kda) sau care exprimă mutante IKB care nu pot fi fosforilate, sunt mult mai sensibile la citotoxicitatea indusă de TNF, confirmând că una din genele-ţintă pentru NF-KB este o genă care codifică un factor de supravieţuire. Aceste rezultate demonstrează faptul că Fas, care nu poate activa NF-KB, mediază un semnal apoptotic mult mai puternic decât TNFr1, care poate activa NF-KB.

CASCADA PROTEAZELOR ICE

Analiza genetică a morţii celulare programate în „C. elegans" a descoperit un număr de produşi ai genelor care reglează procesul morţii celulare. Unul dintre aceşti factori reglatori este CED-3, iar prin clonare moleculară a genei CED-3 s-a arătat că acesta este omolog cu ICE din ordinul mamiferelor (interleukin-1β converting enzyme), care transformă precursorii IL-1β la forma matură. ICE este o cistein-protează constituită din două subunităţi mari (p17) şi două subunităţi mici (p10), care apar prin clivajul proteolitic al precursorului ICE. Prin cross-hibridare cu ADNc-ICE şi cercetarea genomului uman s-a demonstrat existenţa a cel puţin zece omologi ICE care se divid în trei subgrupe (ICE-like, CPP-32-like şi Ich 1-like proteases) în funcţie de omologia secvenţei lor. Toate acestea produc apoptoza când sunt exprimate în celule. Sunt cistein-proteaze, conţinând secvenţe conservate pentru legare de substrat şi catalază ; îşi clivează substraturile la nivel de acid aspartic, fiind desemnate în prezent ca factori caspase (cysteine aspases). Au fost identificate secvenţele pentru trei membri ai familiei ICE, aceştia fiind caspase1, care recunoaşte secvenţa Tyr-Val-Ala-Asp (YVAD), în preforma factorului IL-1β, caspase3 (CPP32/Yama/apopain) care recunoaşte Asp-Glu-Val-Asp (DEVD) şi clivează poli (ADP-riboz) polimeraza şi caspase6 (Mch2) care recunoaşte Val-Glu-Ile-Asp (VEID) şi clivează substraturile. Nu se ştie exact dacă fiecare dintre membrii familiei ICE are un substrat specific pentru medierea apoptozei sau dacă doar câţiva dintre membrii subfamiliilor sunt redundanţi, clivând aceleaşi substraturi. În această privinţă este important de reţinut că şoarecii care nu au factor caspase1 nu prezintă nici un fenotip în moartea celulară programată, în timp ce la şoarecii la care lipseşte caspase3 apare hiperplazia celulelor cerebrale, sugerând că factorul caspase1 este redundant în toate celulele, în timp ce factorul caspase3 are un rol important în apoptoza celulelor de la nivel cerebral.

Folosind metode specifice de recunoaştere a secvenţelor proteazelor ICE, au fost identificaţi inhibitori competitivi specifici pentru caspase1 şi caspase3. Astfel, s-au descoperit câteva proteine codate de gene virale care inhibă membrii familiei ICE. Acestea sunt reprezentate de gena crmA care modifică răspunsul pentru citokine, fiind codată de virusul cowpox, şi p35, codată de Baculovirus. Aceste proteine virale inhibă activitatea proteazelor prin formarea unui complex stabil. p35 are o specificitate mai mare pentru familia ICE, crmA inhibând preferenţial factorul caspase1, în timp ce p35 inhibă în mod egal cei doi factori (5, 6, 7, 19).

FAMILIA Bcl-2

Ced-9, omolog al protooncogenei Bcl-2 de la mamifere, previne moartea celulară la „C.elegans". Prin supraexprimarea Bcl-2 se blochează apoptoza declanşată de o serie de stimuli diferiţi (pierderea unui factor, iradieri, c-myc sau droguri anticancerigene) în celulele mamiferelor. Au fost identificaţi următorii membri ai familiei Ced-9/Bcl-2 : Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w şi Mcl-1, care inhibă apoptoza, în timp ce alţii, cum ar fi Bax, Bik, Bak, Bad şi Bcl-xs, activează apoptoza. Membrii familiei Bcl-2 pot dimeriza unul cu celălalt, cu ajutorul unui monomer antagonizând sau mărind funcţia celuilalt, în acest fel, raportul inhibitor/activator într-o celulă putând determina înclinaţia acelei celule spre apoptoză. Reglarea dimerizării membrilor familiei Bcl-2 se face prin fosforilare. Spre exemplu, Bad este fosforilat de o kinază activată prin intermediul unui factor de creştere, pierzând astfel abilitatea de a lega Bcl-xl, în schimb cuplându-se cu 14-3-3, o proteină care poate interacţiona cu câteva enzime semnalizatoare şi astfel Bcl-xl, disociat de Bad, poate executa funcţia sa antiapoptotică (22).

Bcl-2 şi Bcl-xl sunt localizate în afara membranelor mitocondriale şi reticolului endoplasmatic, de asemenea în afara membranelor nucleare. Prin analiză RMN şi Rx a fost determinată structura terţiară a Bcl-xl, care este reprezentată de două spirale α-centrale, hidrofobe, structură asemănătoare cu cea a toxinelor bacteriene formatoare de pori, ca spre exemplu toxina difterică şi colicina, sugerând că Bcl-xl de asemenea generează pori în membrană. Când mitocondria este afectată de un agent care determină permeabilitate tranzitorie, este indusă apoptoza nucleară, însă aceste modificări sunt blocate de Bcl-2, inhibând astfel moartea celulară, cel puţin în acest sistem (15, 21).

CONCLUZII

Proliferarea şi diferenţierea celulară sunt reglate de numeroşi factori, între care se numără şi TNF, FasL şi TRAIL (aşa numiţii factori ai morţii celulare) împreună cu receptorii lor de la nivel celular, Fas, TNFr1, DR-3/WSL-1 şi CAR-1. Declanşarea semnalelor apoptotice este mediată prin fosforilări şi defosforilări ale proteinelor, cunoscute sub denumirea de mesageri secunzi, ca spre exemplu cAMP şi fosfatidil inozitolul. Aceste semnale sunt în majoritatea cazurilor reversibile. Spre deosebire de acestea, semnalul apoptotic declanşat de factorii morţii este ireversibil. Astfel, este activată o cascadă de

proteaze care clivează componentele celulare, producând schimbări morfologice ale celulelor şi nucleilor care sunt caracteristice procesului apoptotic.

S-a arătat că genomul mamiferelor conţine cel puţin 10 membri ai familiei caspase şi 9 membri ai familiei Bcl-2. Nu se ştie exact dacă toţi aceşti factori au roluri diferite în procesul apoptozei sau dacă o parte din aceştia sunt redundanţi.

Cele două sisteme, FasL şi TNF, pot induce apoptoza în momentul activării lor, însă TNF poate induce şi alte semnale, ca spre exemplu activarea NF-KB, fiind evident că traseul semnalizator către receptorul TNF este mult mai complicat. Prin identificarea moleculelor implicate în căile TNF şi FasL, s-a demonstrat că semnalul Fas-mediat este mult mai simplu decât cel al receptorului TNF care împarte o cale apoptotică cu Fas, dar de asemenea activează şi căi adiţionale de semnalizare, inclusiv una care determină apariţia unui semnal de supravieţuire celulară.

BIBLIOGRAFIE

1. Boldin M.P., Goncharov T.M., Goltsev Y.V. et al., Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1 and TNF receptor-induced cell death, *Cell*, 1996, 85, 803-815.
2. Brojatsch J., Naughton J., Rolls M.M. et al., CAR1, a TNF-related protein, is a cellular receptor for cytopathic avian leukosis-sarcoma viruses and mediates apoptosis, *Cell*, 1996, 87, 845-855.
3. Chinnaiyan A.M., O Rourke K., Yu G.-L. et al., Signal transduction by DR-3, a death domain-containing receptor related to TNFR-1 and CD 95, *Science*, 1996, 274, 990-992.
4. Duan H., and Dixit V.M., RAIDD, a novel death adaptor molecule, *Nature*, 1997, 385, 86-89.
5. Enari M., Hug. H., and Nagata S., Involvement of an ICE-like protease in Fas-mediated apoptosis, *Nature*, 1995b, 375, 78-81.
6. Enari M., Talanian R.V., Wong W.W. et al., Sequential activation of ICE-like and CPP32-like proteases during Fas-mediated apoptosis, *Nature*, 1996, 380, 723-726.
7. Hsu H., Huang J., Shu H.-B. et al., TNF-dependent recruitment of the protein kinase RIP to the TNF receptor-1 signaling complex, *Immunity*, 1996a, 4, 387-396.
8. Hsu H., Shu H.-B., Pan M.-G. et al., TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transcription pathways, *Cell*, 1996b, 84, 299-308.
9. Montogomery R.I., Warner M.S., Lum B.J. et al., Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family, *Cell*, 1996, 87, 427-436.
10. Nagata S., and Golstein P., The Fas death factor, *Science*, 1995, 267, 1449-1456.
11. Rothe M., Wong S.C., Henzel W.J. et al., A novel family of putative signal transducers associated with the cytoplasmic domain of the 75 kDa tumor necrosis factor receptor, *Cell*, 1994, 78, 681-692.

NOUTATE

LEPTINA - HORMON DAR ŞI MEDIATOR ENDOCRIN

Leptina, hormon peptidic secretat de adipocite şi descris la om de jumătate de deceniu, prin analogie cu leptina murină, a fost intens studiat în special în legătură cu efectele sale de reglator al ponderostatului. Interacţiunea leptinei cu comportamentul alimentar pare a se realiza la nivel central, prin modularea unor neuromediatori cu rol de stimulare a apetitului, ca de exemplu neuropeptidul Y. Dacă la şoarecii ob / ob deficitari în leptină excesul ponderal era înlăturat prin administrarea hormonului, având drept consecinţă modificarea comportamentului alimentar şi intensificarea metabolismelor intermediare, la om, în mod paradoxal, nivelul leptinei serice este direct proporţional cu cantitatea de ţesut adipos, dar nu influenţează ponderostatul, sugerând o rezistenţă a persoanelor obeze la acţiunea leptinei, în mod analog cu rezistenţa la insulină. Descoperirea familiilor cu obezitate morbidă prezentând mutaţii la nivelul genei umane care codifică leptina sau receptorul leptinic a adus un argument hotărâtor în favoarea leptinei ca hormon de reglare feed-back a cantităţii de ţesut adipos din organism la om. Pentru efectele sale centrale, leptina trebuie să străbată bariera hemato-encefalică. Acest transport este realizat prin intermediul unei proteine-transportor, variantă a receptorului leptinic care serveşte şi drept proteină de legare a hormonului în circulaţia generală. Raportul scăzut între fracţia legată şi fracţia liberă a leptinei serice la obezi sugerează o concentraţie mai scăzută a proteinei transportoare, şi implicit o reprezentare mai redusă a acestei proteine la nivelul barierei hemato-encefalice. Acest fenomen ar avea drept consecinţă un transport activ al leptinei în interiorul sistemului nervos central de intensitate mai redusă la persoanele obeze, ceea ce ar explica fenomenul de rezistenţă la activitatea leptinică observat la obezi. Se speculează o implicare leptinică în procesul de declanşare al pubertăţii : la o masă critică a ţesutului adipos, nivelul crescut de leptină ar putea declanşa prin interacţiune cu diverşi neurotransmiţători secreţiile pulsatile de GnRH, cu stimularea consecutivă a hipofizei şi gonadelor. Există o diferenţă între sexe în secreţia de leptină. Această diferenţă e explicată de proporţia crescută de ţesut adipos la aceeaşi greutate corporală la femei, precum şi cantitatea crescută de ţesut adipos subcutanat, cunoscută a secreta preponderent leptina, dar şi de efectul direct inhibitor al androgenilor asupra secreţiei adipocitare de leptină. A fost descrisă o interferenţă între activitatea insulinică şi leptinică. Astfel, insulina stimulează secreţia adipocitară de leptină. În sens invers, leptina acţionează asupra receptorilor leptinici aflaţi pe membrana celulelor beta pancreatice, inhibând secreţia insulinică. Sensibilitatea diverselor ţesuturi la activitatea insulinică este însă amplificată de leptină. Mai mult, activitatea hipoglicemică a leptinei pare a avea şi o componentă directă, independentă de interferenţa cu activitatea insulinică. Leptina inhibă axa corticotropă la nivel central, direct sau prin inhibiţia neuropeptidului Y. Un efect inhibitor direct al leptinei asupra secreţiei glucocorticoide a fost de asemeni descris de unii autori. Glucocorticoizii stimulează secreţia leptinei în ţesutul adipos. Comportamentul bulimic cauzat de excesul de glucocorticoizi prin efect central ar putea fi astfel contabalansat de axa leptinică. Leptina are un efect stimulator asupra sintezei de TRH. Scăderea masei de ţesut adipos şi a secreţiei de leptină în perioade de înfometare ar putea avea ca rezultat o ajustare a feed-back-ului axei tirotrope la un nivel mai scăzut al funcţiei tiroidiene, împiedicând astfel arderile excesive. Leptina trebuie astăzi privită mai mult decât un hormon adipocitar cu rol în reglarea ponderală. Acest hormon pare a avea importante funcţii neuroendocrine şi metabolice, modulând activitatea hipotalamică, metabolismul glucidic şi maturarea sexuală.(Machteld Wauters, Robert V. Considine, Luc F. Van Gaal, *Eur J Endocrinol*,2000, 143 : 293-311)

D.D. Brănişteanu

DATE RECENTE ASUPRA RELAŢIEI LDL-ATEROGENEZĂ

Ioana Păduraru* , J.Hurjui , O.Filimon*** , Mădălina Filimon**** ,**
Adelina Şaramet* , O.Petriş*** , Cătălina Lionte*******
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" IAŞI
Facultatea de Farmacie
*Disciplina de Biochimie
Facultatea de Medicină Stomatologică
**Clinica V Medicală
***Clinica de Oftalmologie
****Farmacia Help-Flux
Facultatea de Medicină
*****Clinica de Urgenţe Medicale

LDL OXIDATION AND ITS ROLE IN ATHEROGENESIS (Abstract) : The steps în pathophysiology of ATS make easier the understanding of waves of processes that lead to the disfunction of the endothelial cells, hypertrophy of the arterial wall and în the end to the complication wich drawn from this process. Atherogeneti process wich is characterised by proaterofenethic and atherogenetic mechanisme imbalance suppose three phases : early , transition and terminal phase. The initial phase involve the focal influx and LDL-cholesterol accumulation în the arterial intima, the ROS (reactive oxigen species) and azot generation by smouth muscular cells, macrophages and endothelial cells and oxidative modification of LDL. Scientific data revealed that LDL oxidation is mediated by peroxinitrite (ONOO) anion wich could act directly over the thiol groups or indirectly through OH and NO radicals from peroxinitrous acid breakdown and who initiate the poliunsaturated fatty acids peroxidation and the oxidation of apolipoprotein B-100. LDL completely oxidated are recognised by scavenger receptors wich are not regulated by up and down regulation. The last event of the early atherogenetic process is the formation of foam cells from macrophages throuh LDL modificated captation by scavenger receptors. **Key words :** ATHEROGENESIS, LDL-OXIDATED, REACTIVE SPECIES

Reevaluarea factorilor de risc aterogen (FRA) a revenit în prim plan odată cu înţelegerea complexităţii patogeniei aterosclerozei (ATS) mai ales datorită cercetărilor din ultimul deceniu. Modul de abordare privind profilaxia şi terapia bolii ateroslerotice nu a întârziat să se adapteze noilor achiziţii care confirmă orientarea conform căreia ATS la debut este o formă specială de inflamaţie cronică. Ateroscleroza este o afecţiune cronică, multicelulară şi multistadială care se manifestă în distincte forme morfologice şi în diferite părţi ale arborelui arterial (2). Leziunile aterosclerotice afectează în principal stratul intimal şi sunt consecinţa proliferării celulelor musculare netede, acumulării de lipide în celulele scavenger (macrofage rezidente şi monocite plasmatice migrante) şi formării ţesutului conjuctiv. Una dintre ipotezele cele mai satisfăcătoare probabil referitoare la formarea leziunilor aterosclerotice este raspunsul la injurie conform căreia o leziune este precipitată de anumite tipuri de leziuni ale celulelor endoteliale. Leziunea poate fi produsă de cantităţi excesive de lipide aterogene, creşterea hipertensiunii indusă de stresul de forfecare sau alţi factori şi are ca rezultat descuamarea focală a celulelor în circulaţie (6). Odată ce aria subendotelială devine expusă, plachetele circulante şi monocitele se agregă şi eliberează factori cu proprietăţi chemotactice şi mitogene. Factorul de creştere derivat din plachete (PDGF) se leagă cu afinitate mare la centrii de legare specifici de pe suprafaţa celulelor musculare netede şi induce sinteză de ADN, prin aceasta iniţiind proliferarea acestora. Monocitele pătrund în peretele arterial la locul injuriei şi produc un factor mitogen care pare a fi la fel de potent ca şi PDGF. În endoteliul distrus, plachetele se agregă şi sintetizează tromboxani. Tromboxanii şi endoperoxizii (neutilizaţi în sinteza de PGI_2) accelerează agregarea şi duc la fomarea de trombuşi.

LDL-COMPLEXE LIPIDOPROTEICE TRANSPORTOARE DE COLESTEROL

Cercetările din ultimii ani au relevat rolul crucial şi cauzativ al modificării oxidative a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) în formarea leziunilor aterosclerotice.

Oxidarea LDL este un proces de peroxidare lipidică care are loc sub acţiunea radicalilor liberi.

Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) reprezintă principalul transportor de colesterol în plasmă, concentraţia lui corelându-se în mod pozitiv cu riscul aterogen. LDL este produs în plasma pe calea: VLDL -IDL--LDL (fig. 1).

LDL este o particulă sferică cu masă moleculară mare. Nucleul central al particulei conţine 1600 molecule de colesterol esterificat (CE) şi 200 molecule de triacilgliceroli (TAG), iar în învelişul exterior 600 molecule de colesterol liber (CL) şi 700 molecule de fosfolipide (PL). Numărul acizilor graşi legaţi de diferite lipide este de aproximativ 2600 dintre care aproximativ o jumătate sunt acizi graşi polinesaturaţi (AGPN): acid linoleic (18:2) acid arahidonic (20:4) şi acid docosahexaenoic (22:6).

Pe partea externă a monostratului lipidic se află apoproteina B100, o proteină mare cu masa de 500000 Da (1,5).

Captarea LDL de către ţesuturi se face prin edocitoză mediată de receptori. Receptorul pentru LDL este o glicoproteină formată din 839 resturi de aminoacizi distribuiţi în cinci domenii. Interacţiunea receptor - LDL este mediată de interacţiunile electrostatice dintre resturile de arginină şi lizină încărcate pozitiv din apoproteina B100 şi regiunea încărcată negativ şi bogată în cisteină din receptor (4).

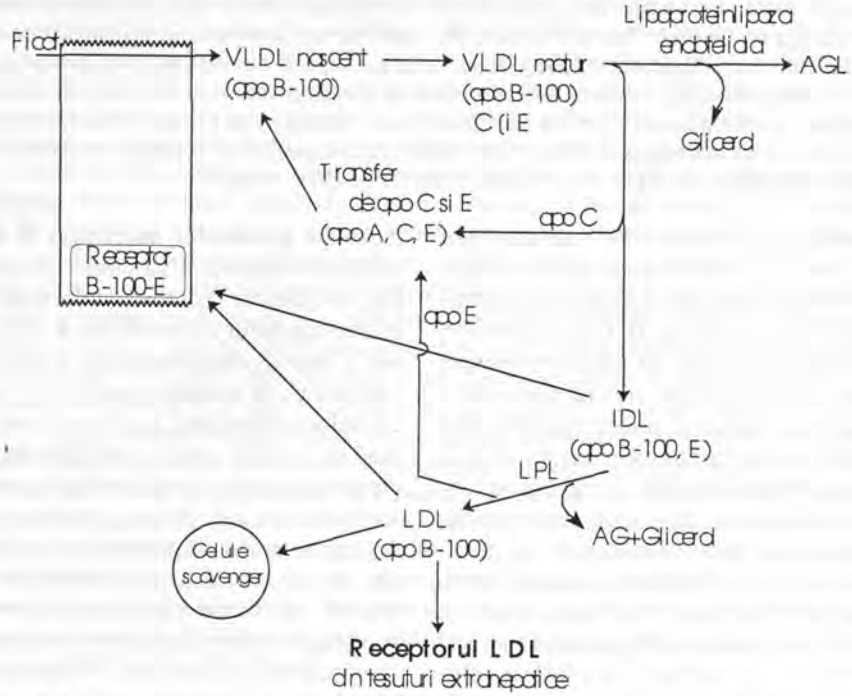


Fig. 1. Conversia lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) la LDL via IDL (6)

LDL se leagă la receptorii amplasaţi în invaginaţii ale membranei învelite în clatrină după care sunt endocitozate. Endozomii pierd clatrina care este reciclată, sunt acidifiaţi de o pompă de hidrogen (când receptorii sunt segregaţi de ligand) si reciclaţi.

Corpii multiveziculari formaţi fuzionează cu lizozomii primari şi formează lizozomii secundari care conţin hidrolaze degradative. Acestea din urmă eliberează colesterolul liber din colesterol esterificat şi aminoacizi din aproteina B100 (3.6). Colesterolul eliberat este utilizat pentru sinteza şi reînnoirea membranelor, sinteza de acizi biliari şi sinteza de hormoni steroizi în ţesuturile steroidogenetice. Surplusul de colesterol dobândeşte proprietăţi bioreglatorii, activează enzima acilcolesterol-aciltransferaza (ACAT) cu rol în esterificarea şi depozitarea colesterolului sub formă esterificată, inhibă enzima hidroximetil-glutaril CoA reductaza (HMG-CoA) reductaza din propria sinteză şi sinteza receptorilor pentru LDL (11,15).

MODIFICAREA OXIDATIVĂ A LDL

Oxidarea LDL se obiectivează prin modificarea chimică a unor resturi de aminoacizi din apoproteina B100 de către produşii de peroxidare lipidică, cele mai sensibile fiind grupele aminice ale resturilor de lizină. Ca urmare aceste particule nu vor mai fi recunoscute de receptorii nativi ai LDL, dar vor fi captate cu afinitate mare de receptorii scavenger de pe macrofage care nu sunt reglaţi prin mecanismul de up and down regulation. Mecanismul modificarii oxidative a LDL-ului implică generarea speciilor reactive de oxigen (SRO): anionul superoxid precursor pentru radicalul hidroxil (HO) şi peroxidul de hidrogen (H_2O_2) de către celulele musculare netede, macrofage şi celulele endoteliale (8.12). Peroxidarea lipidelor este iniţiată de sustragerea unui atom de hidrogen de la un acid gras polinesaturat (AGPN) conţinut în lipidele LDL. Radicalul iniţiator poate rezulta şi din hidroperoxizii lipidici deja formaţi sau rezultaţi din activitatea lipooxigenazei care în prezenţa ionilor metalici se descompune în radical alcoxil LO şi peroxil LOO. Radicalul L centrat la carbon reacţionează cu O_2 formând un radical peroxil care sustrage un alt atom de hidrogen de la alt acid gras formând un alt hidroperoxid (LOOH) (fig. 2). Hidroperoxizii sunt apoi degradaţi la o varietate de compuşi ca de exempu aldehide reactive: malondialdehida, 4-hidroxinonenal, (HNE) 9 hidroxinonenal (1.5).

Produşii de peroxidare lipidică se leagă covalent la grupa amino din resturile de lizină din apoproteina B100 modificându-i încărcarea şi impiedicând recunoaşterea LDL de către receptorii naturali. Citotoxicitatea LDL-ului oxidat este mediată de aldehidele rezultate în urma peroxidării lipidelor. HNE şi 2.4 alkadienalii au efect toxic asupra celulelor endoteliale în concentraţii micromolare.

De asemenea 4-hidroxinonenalul (HNE), manifestă proprietăţi chemotactice în concentraţii nanomolare asupra neutrofilelor. Numărul de AGPN oxidaţi de un radical iniţiator depinde de prezenţa antioxidanţilor (B caroten, tocoferolul, ubiquinolul-10) care interferează cu etapa de propagare printr-un mecanism scavenger foarte eficient pentru radicalul peroxil (10.13). Date recente au arătat că modificarea LDL nu are loc în principal în plasmă sau în timpul transgresiei endoteliului, ci mai curând se acumulează în spaţiul subendotelial unde sunt oxidate. Modificările oxidative uşoare ale AGPN ca şi ale proteinelor din plasmă conduc la formarea de LDL parţial oxidate recunoscute de receptorii de tip B şi E dar nu şi de receptorii scavengeri pentru a fi captate de macrofage.

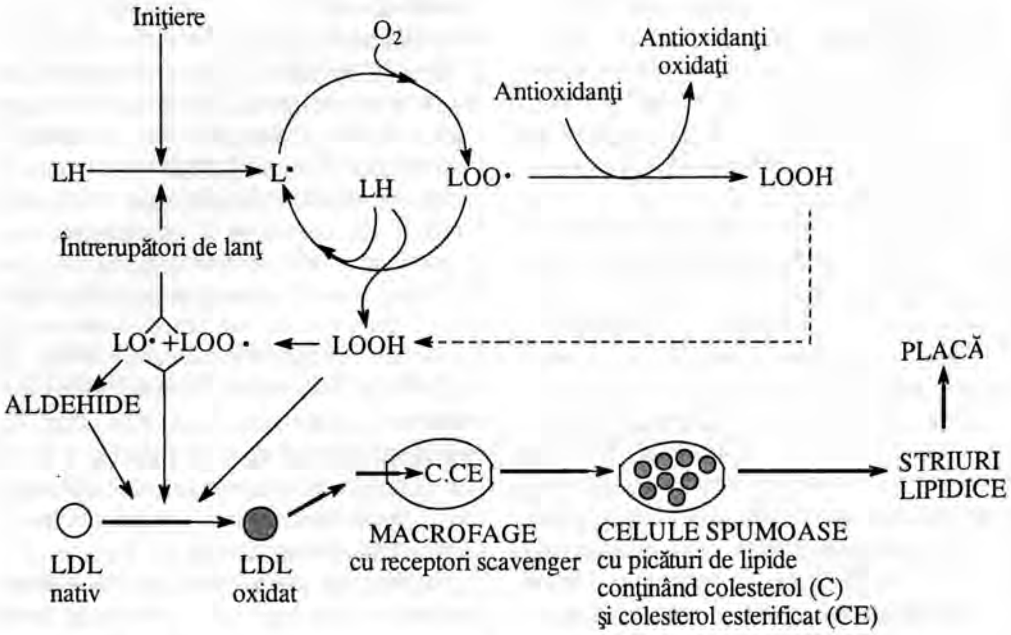


Fig. 2. Mecanismul peroxidarii lipidelor din LDL și formarea striurilor lipidice

ETAPELE EVOLUTIVE ALE ATEROGENEZEI

Abordarea la nivel molecular în etape evolutive a procesului aterogenetic caracterizat prin dezechilibrul mecanismelor proaterogene-antiaterogene, a permis înțelegerea mai facilă a cascadei evenimentelor care conduc la disfuncția celulelor endoteliale, hipertrofia peretelui arterial și în final la complicațiile care decurg din acest proces. Astfel, procesul aterogenetic presupune trei etape evolutive: precoce, de tranziție și terminală.

Faza precoce a aterogenezei implică influxul focal și acumularea LDL în intima arterială, generarea speciilor reactive de oxigen și azot de către celulele participante la procesul aterogenic și modificarea oxidativă a LDL.

Acumularea LDL în zonele predispuse dezvoltării plăcilor aterosclerotice precede migrarea monocitelor în peretele arterial și se asociază cu modificări fundamentale în compoziția biochimică a matricei intercelulare ca de exemplu: pierderea heparan sulfatului și creșterea raportului condroitin sulfat - heparan sulfat. Acumularea și reținerea LDL în peretele arterial se datorează interacțiunilor electrostatice dintre acestea și glicozaminglicani și proteinele matricei intercelulare. LDL oxidate conțin produși de peroxidare lipidică puternic citotoxice, anumite aldehide care pot fi considerate toxine difuzibile. LDL oxidate depozitate în peretele arterial eliberează continuu produși biologic activi care irită celulele endoteliale și produc și alte efecte care contribuie la dezvoltarea leziunilor aterosclerotice, inhibă factorul de relaxare musculară derivat din endoteliu (EDRF, NO), perturbă homeostazia eicosanoizilor și agregarea plachetelor, activează limfocitele T din leziunile aterosclerotice, stimulează proliferarea celulelor musculare netede prin expresia genei care codifică lanțul A al factorului de creștere derivat din plachete (PDGF), au activitate chemotactică asupra monocitelor prin lizofosfatidilcolina formată din fosfatidilcolina peroxidată sub acțiunea fosfolipazei A2. LDL parțial oxidate stimulează eliberarea de către celulele endoteliale a unor factori biologic activi ca de exemplu MCP (monocyte chemotactic protein), ELAMS (endotelial leucocyte adhesion molecules) și factori de creștere pentru monocite. Toate acestea sunt argumente pentru proprietățile proaterogene ale LDL. Recrutarea monocitelor sanguine în spațiul subendotelial, cuprinde trei evenimente: contactul între monocite și celulele endoteliale, migrarea transendotelială a monocitelor, activarea și diferențierea monocitelor în macrofage. Recrutarea monocitelor se face fie printr-un proces pasiv în zonele de turbulență hemodinamică când acestea sunt în contact prelungit cu suprafața endotelială sau necesită exprimarea pe suprafața celulelor endoteliale a situsului specific de aderare a monocitelor V-CAM1 (vascular cell adhesion molecule) ca și secreția unor citokine: interleukina IL-1B și factorul stimulator al coloniilor monocitare MCSF (monocyte colony stimulating factor) (7,14).

Ultimul eveniment al aterogenezei precoce este formarea celulelor spumoase din macrofage prin captarea LDL modificate de către receptorii scavenger. Pe măsură ce se acumulează celulele spumoase, se formează și striurile lipidice (9) (fig. 2). Până la acest stadiu leziunile sunt reversibile.

Faza de tranziție care marchează caracterul ireversibil al leziunilor se derulează în două etape:

Necroza celulelor spumoase și eliberarea lipidelor în spațiul extracelular cu formarea părții atero a plăcii aterosclerotice.

A doua etapă include migrarea și proliferarea celulelor musculare netede indusă de factori chemotactici și de creștere (7) sintetizați de celulele endoteliale, musculare și macrofage și trombocite. Principalul factor chemoatractant și mitogen este PDGF (platelet derived growth factor) la care se adaugă: interleukina 1(IL-1), IL-6, trombina, factorul de necroză celulară (TNF), factorul de creștere celulară (EGF) eliberați de celulele musculare netede. Celulele musculare proliferate dobândesc proprietăți asemănătoare macrofagelor, înglobând LDL și proprietăți secretorii producând fibre de colagen și proteoglicani care formează capsula fibroasă. Acest proces contribuie la îngroșarea plăcilor aterosclerotice și îngustarea lumenului vascular.

Faza terminală a aterogenezei care se asociază cu ruperea (ulcerarea) plăcilor aterosclerotice în special a acelora cu conținut lipidic mare și caracterizate printr-un raport celule musculare netede, celule spumoase redus și inflamația autoimună.

Studiile experimentale au sugerat implicarea în procesul aterogenetic a ambelor tipuri de răspuns imun: celular și umoral. Astfel, din plăcile aterosclerotice au fost izolate limfocite TCD4 (helper), iar în plasmă și leziuni au fost evidențiați anticorpi anti-LDL modificați (oxidate, glicozilate, malonilate) din clasa Ig G. Formarea complexelor imune LDL-Ac, anti-LDL, permite captarea LDL cu un conținut redus de resturi de lizină modificate (care nu permit recunoașterea LDL de către receptorii scavenger) prin intermediul receptorilor pentru Fc ai macrofagelor.

Cele două ipoteze ale aterogenezei, respectiv răspunsul la injurie și modificarea oxidativă a LDL beneficiază de-a lungul ultimilor zece ani de confirmări ale celor mai mulți dintre cercetătorii în domeniu.

BIBLIOGRAFIE

1. Esterbauer H., Waeg G., Puhl H., Rotheneder M.D., Tatzber F., *Inhibition of LDL oxidation by antioxidants. Free Radicals and Aging*, Birkhauser Verlag, Basel, 1992, 145-157.
2. Habenicht A.J.R., Timmen - U. JanBen, Biegler R., Schettler G., Lipoproteins and their functions, *Clin. Invest.*, 1994, 72, 639-652.

3. Bernini F., Corsini A., Fumagalli R., Paoletti R., Pharmacology of lipoprotein receptors, *J. of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 1994, 9, 9-17.
4. Ginsberg N.H., Lipoprotein Metabolism and its Relationship to Atherosclerosis, *Lipid Disorders*, 1994, 78, 1, 1-20.
5. Esterbauer H., Wäg G., Puhl H., Lipid peroxidation and its role în atheroscleorsis, *British Medical Bulletin*, 1993, 49, 3, 566-576.
6. Bhagavan H.V., *Medical Biochemistry*, Jones and Barlett Publisher, Boston-London, 1992, 447-467.
7. Dinu V., Gilcă M., Mecanisme moleculare în aterogeneză, *Spitalul*, 1996, III, 1, 11-18.
8. Mitchinson M.J., Are free radicals a major factor în atheroma? in *Dialog în cardiovascular medicine*, 1998, 3, 1, 32-38.
9. Price J.F., Fowkes F.G.R., Antioxidant vitamins în the prevention of cardiovascular disease, *European Heart Journal*, 1997, 18, 719-727.
10. De Bono D.P., Free radicals and antioxidants în vascular biology : the roles of reaction kinetics, environment and substrate turnover, *O.J.Med.*, 1994, 87, 445-453.
11. Murray K.M., Granner K.D., Mayes A.P., Rodwell W.V., *Harper's Biochemistry*, twenty four edition, 1996, 254-270.
12. Hoffman M.R., Harinder M.P.H., Garewal S., Antioxidants and the Prevention of Coronary Heart Disease, *Arch.Intern.Med.*, 1995, 155 : 241-246.
13. Vigver L.PL., Kardinaal, A.F.M., Poppel G., Leukotrienes and Essential Fatty Acids, *Rev. Prostaglandins*, 1997, 57 (4.5), 479-487
14. Ward A.P., Mechanism of endothelial cell injury, *J.Lab.Clin.Med.*, 1991, 118, 5, 421-425.
15. Champe C. Pamela, Harvey A. Richard, *Lippincott's Illustrated Review : Biochemistry 2nd edition J.B.* Lippincott Company, Philadelphia, 1994.

NOUTATE

INDICELE DE MASĂ CORPORALĂ ŞI FACTORII DE RISC METABOLICI ÎN APARIŢIA CARDIOPATIEI ISCHEMICE LA FEMEI

Studii epidemiologice prospective demonstrează o creştere a mortalităţii coronariene la femei incepând de la un indice de masă corporală (IMC) de peste 22Kg/m^2. Autorii au încercat să explice legătura între această creştere a IMC şi baza metabolică. Astfel au urmărit pe o perioadă de 10 ani factorii de risc cardio-vascular la 14077 femei cu vârstă cuprinsă între 30-64 ani. S-a urmărit tensiunea arterială sistolică (TAS), tensiunea arterială diastolică (TAD), coleterolul total seric, HDL col., roportul col. total/HDLcol, LDLcol, trigliceridele, apolipoproteina A_1, apolipoproteina B, lipoproteina a, glicemia postprandială elaborând un scor de risc coronarian pe 10 ani. S-a găsit o corelaţie cu toţi factori de risc analizaţi cu excepţia scăderii HDLcol, apolipoproteinei A_1 şi nici o relaţie cu lipoproteina a. Bazată pe o estimare multifactorială a riscului coronarian pe 10 ani odds ratio a fost pentru IMC pe grupe astfel : 1 pentru IMC < 20Kg/m^2, 0,91 pentru IMC 20-22, 1,56 pentru IMC 22-24, 2,18 pentru IMC 24-26, 2,97 pentru IMC 26-28, 3,83 pentru IMC 28-30 şi 4,21 pentru IMC > 30 Kg/m^2. Autori concluzionează pe baza acetor date o creştere a riscului metabolic pentru bolile coronariene şi a mortalităţii coronariene la un IMC > 22 Kg/m^2, observaţie de altfel confirmată şi de alte studii. Totuşi, IMC a fost un factor discriminativ redus la femei la diferite niveluri ale riscului coronarian. Scopul principal al scăderii greutăţii ar trebui să fie deci corecţia dismetabolismului, indiferent de nivelul IMC. (Ashton W.D., Nanchahal K, Wood A., Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women, *European Heart Journal*, 2001, 22, 46-55)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

STRATEGII DIAGNOSTICE ÎN INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITEI C

Luminiţa Smaranda Iancu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Microbiologie

DIAGNOSTIC STRATEGIES IN HEPATITIS C VIRUS INFECTION (Abstract) : Hepatitis C virus (HCV) is the most common cause of chronic viral hepatitis. The World Health Organization estimates that 170 million people world-wide are infected with HCV; 70% of them will develop chronic hepatitis and 20-30% cirrhosis in 10-30 years. Of those with cirrhosis, an estimated 25-30% will develop liver cancer. Since the identification and molecular characterization of HCV in 1989, a variety of diagnostic tests based on the detection of hepatitis virus antibodies or HCV RNA in the serum have been developed. The enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA 3) and the recombinant immunoblot assays (RIBA 2nd and 3rd generation) exhibit improved sensitivity and specificity for HCV antibodies. Qualitative and quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) has allowed clinicians to track the natural history of HCV and to monitor the progress of therapy. This article reviews the state-of-the-art tests and assays developed for the diagnosis and management of HCV infection. **Key words :** HCV INFECTION, ELISA, RIBA, RT-PCR.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (O.M.S.) estimează că, în prezent, în lume, trăiesc aproximativ 170 de milioane de persoane infectate cu VHC, iar conform Fundaţiei Internaţionale a Hepatitelor (Hepatitis Foundation International), numai în Statele Unite ale Americii, circa 35.000 de oameni se infectează anual ; desigur, de la descoperirea, în anul 1989, a VHC urmată de punerea la punct a testelor diagnostice şi introducerea screening-lui privind prezenţa anti-VHC la donatori, rata incidenţei estimate a scăzut cu peste 80% (1, 4).

DELIMITĂRI DEONTOLOGICE

Testarea anti-VHC se poate face în circumstanţe şi locuri diferite : în cabinete de stat sau particulare, clinici, spitale judeţene, centre de diagnostic sau de transfuzii, policlinici, etc. In toate cazurile, pacientul este :

- informat că face această testare ;
- asigurat că rezultatul individual este strict confidenţial ;
- avizat că, în cazul unui rezultat pozitiv, va fi consiliat (12).

Ca pentru orice infecţie microbiană, diagnosticul poate fi realizat prin metode specifice (directe sau indirecte) sau prin teste nespecifice (fig. 1).

Testele imunoenzimatice (enzyme linked immunosorbent assay - ELISA) sau cele suplimentare, tip imunoblot (recombinant immunoblot assay - RIBA) au fost primele introduse în diagnosticul infecţiei cu VHC ; principiul metodelor, diferenţele de sensibilitate şi specificitate ale celor două tipuri de teste au făcut obiectul a numeroase studii (3, 5, 10, 13).

Algoritmul de diagnostic ilustrat în figura 2 necesită câteva explicaţii (8).

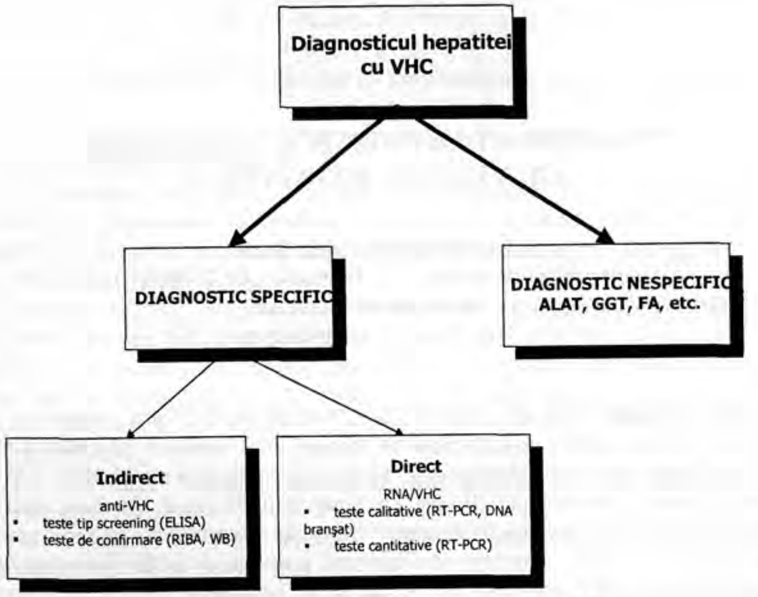

Diagnosticul hepatitei cu VHC
DIAGNOSTIC SPECIFIC
DIAGNOSTIC NESPECIFIC ALAT, GGT, FA, etc.
Indirect
anti-VHC
• teste tip screening (ELISA)
• teste de confirmare (RIBA, WB)
Direct
RNA/VHC
• teste calitative (RT-PCR, DNA branşat)
• teste cantitative (RT-PCR)

Fig.1. Metode de diagnostic în infecţia cu VHC

Conduita de diagnostic este în funcţie de scopul propus: pentru excluderea de la donare este suficient un singur test ELISA pozitiv („ser reactiv" în ELISA). Ulterior, acest suspect ca infectat cu VHC va fi investigat conform algoritmului. Pentru diagnosticul infecţiei acute sau cronice cu VHC, se realizează 2 testări (pe un godeu, respectiv 2 godeuri) iar serul este declarat ca „repetat reactiv - RR - în ELISA „pentru anti-VHC. Predicţia pozitivă a unui test ELISA la o persoană aparţinând unei grupe de risc, cu ALAT crescut, este de 95% (9). Reacţiile fals pozitive pot apărea şi la persoane sănătoase, fără factori de risc şi ALAT normal, ca şi la persoane cu boli autoimune. In aceste cazuri se recurge la teste suplimentare. Cel mai utilizat test este RIBA, în care antigene recombinante sunt fixate, la distanţe egale, pe o bandă ce va fi ulterior suportul reacţiei, care, principial, „este o ELISA de n ori". Pentru fiecare categorie de anticorpi testată (e.g. anti - C22-$_{3}$, anti - C33c, etc.), va apărea în final, pe banda de nitroceluloză, o bandă gri de intensităţi variabile, în funcţie de cantitatea de anticorpi; de aceea, testul este considerat semicantitativ (fig. 3) (6).

Pentru testul RIBA, interpretarea se face astfel: testul este considerat pozitiv când sunt evidenţiate cel puţin 2 categorii de anticorpi; test negativ: absenţa oricărei reactivităţi; test „indeterminat": există o singură categorie de anticorpi. O altă posibilitate este confirmarea prin western blot (WB), test principial asemănător cu RIBA, însă antigenele sunt etalate pe banda - suport, funcţie de greutăţile lor moleculare (5, 11).

In interpretarea unui test ELISA este importantă şi dinamica seroconversiei anticorpilor; anti-VHC apar la un interval de 7-31 săptămâni de la contactul infectant (4), ceea ce creşte riscul transmiterii infecţiei în acest interval, datorită reacţiilor fals negative din perioada „ferestrei imunologice". Cuplarea testelor de diagnostic serologic cu cele de biologie moleculară scade acest risc (13).

Interpretare: după aceste două determinări, o persoană este considerată „pozitivă" dacă ambele teste (ELISA şi RIBA) au fost pozitive. Un subiect cu un test ELISA negativ sau un test ELISA pozitiv dar cu un test

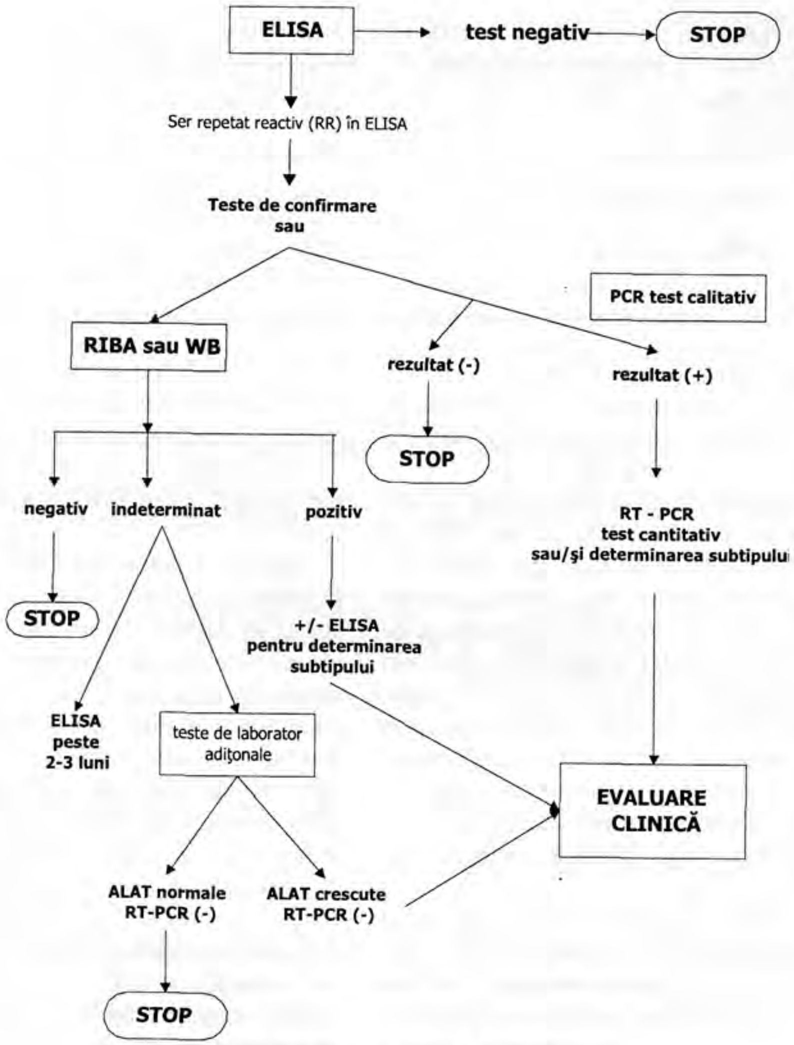

ELISA
test negativ
STOP
Ser repetat reactiv (RR) în ELISA
Teste de confirmare sau
PCR test calitativ
RIBA sau WB
rezultat (-)
rezultat (+)
STOP
negativ
indeterminat
pozitiv
RT - PCR test cantitativ sau/şi determinarea subtipului
STOP
+/- ELISA pentru determinarea subtipului
ELISA peste 2-3 luni
teste de laborator adiţonale
EVALUARE CLINICĂ
ALAT normale RT-PCR (-)
ALAT crescute RT-PCR (-)
STOP

Fig. 2. Infecţia cu VHC - algoritm de diagnostic

RIBA „indeterminat" este considerat ca neinfectat cu VHC, mai ales dacă nu prezintă teste nespecifice modificate (e.g. ALAT) şi nu aparţine unei grupe de risc pentru această infecţie (e.g. drogaţii pe cale i.v.). Majoritatea testelor suplimentare „indeterminate" au fost observate fie în perioada de seroconversie, fie la pacienţi infectaţi cronic. O altă explicaţie a unui test „indeterminat" este cea unui test fals pozitiv, mai ales în cazul persoanelor care nu fac parte dintr-o grupă de risc. De remarcat, în figura 2, că în cazul unui test ELISA negativ, nu este logic, chiar dacă contextul clinic şi paraclinic indică o afectare cronică hepatică, să se recurgă la un test suplimentar tip RIBA (care evidenţiază categorii de anticorpi). Intr-adevăr, posibilitatea unui test ELISA fals negativ (determinată fie de seroconversii tardive, fie de absenţa, în timp, a apariţiei anticorpilor la normoreactivi imunologic) obligă la efectuarea unui test direct (e.g. PCR). De regulă,

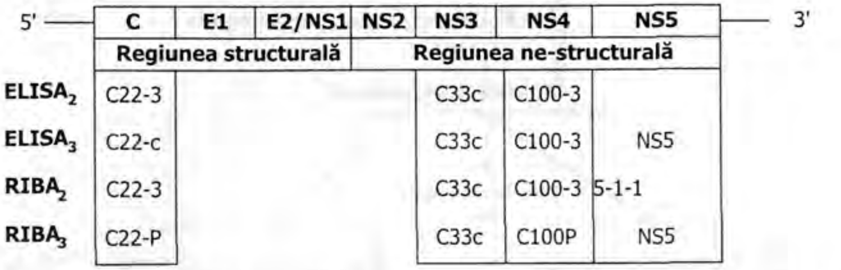


Fig. 3. Categorii de anticorpi anti-VHC testaţi în funţie de principalele antigene folosite

rata confirmării testului ELISA este ridicată la pacienţii simptomatici cu ALAT crescut dar mai scăzută la persoane cu ALAT normal, care nu fac parte din grupe de risc.

La un pacient cu semne clinice şi biochimice de boală hepatică, un test pozitiv al anti-VHC, denotă, de cele mai multe ori, prezenţa virusului în sânge şi evoluţia infecţiei. (1). La o persoană asimptomatică şi cu o biochimie normală, confirmarea prezenţei anti-VHC poate fi uneori o dovadă a evoluţiei infecţiei, alteori doar dovada trecerii prin boală. Definirea unui astfel de caz presupune utilizarea metodelor de diagnostic direct:

(a) teste calitative (e.g.RT- PCR) sau/şi

(b) cantitative (e.g. RT-PCR cantitativ) (4, 6, 7-9, 11-13).

O condiţie esenţială pentru diagnosticul prin tehnici de biologie moleculară este însuşirea de către clinician a unei reguli de bază legată de recoltarea corectă şi transportul probei, în timp util, la laborator: pentru prezervarea cantităţii de virus, intervalul optim între recoltarea sângelui şi congelarea serului este de 2-4 (maximum 6) ore. Serul se repartizează în mai multe tuburi, iar congelarea se face la cel mult -30°C (ideal la -70°C), în congelatoare de laborator şi nu în congelatorul unui frigider. Precauţiile, aparent exagerate, sunt legate de pericolul ciclului „îngheţ - dezgheţ", care antrenează distrugerea genomului viral, scăderea titrului virusului în probă şi reacţii fals negative.

Primul test direct este cel calitativ. În interpretarea rezultatelor, trebuie să ţinem cont că RNA-VHC devine decelabil, în ser, la 1-2 săptămâni de la contactul infectant şi precede cu câteva săptămâni creşterea nivelului transaminazelor şi apariţia anticorpilor. Rar, prezenţa RNA-VHC este singura dovadă a infecţiei.

Trusele de diagnostic direct sunt folosite în pofida neautorizării lor de către FDA (Food and Drug Administration). Rezultatele acestor teste trebuie interpretate cu prudenţă nu numai din acest motiv, ci şi pentru că multe laboratoare (unele neacreditate) utilizează reactivi „preparaţi în casă". Limita de detecţie a acestor teste este cuprinsă între 100 şi 1000 de cópii de genom viral/ml. De reamintit, legat de performanţele acestor teste, că viremia în infecţia cronică cu VHC poate evolua fluctuant şi, în acest caz, un test negativ izolat este dificil de interpretat. În diagnosticul infecţiei cu VHC, un singur test direct negativ nu poate obiectiva absenţa infecţiei ori debarasarea de virus, spontană sau prin tratament (4, 12). În aceste cazuri, sau în absenţa testelor de biologie moleculară, putem folosi un martor indirect al replicării virale – nivelul ALAT. Este unanim acceptat faptul că evoluţia acestui marker nespecific urmează fidel curba viremiei. Pentru a reduce neajunsurile monitorizării prin acest marker indirect, se recomandă şi utilizarea „standardului de aur": puncţia biopsie hepatică (BH). Aceasta, împreună cu determinarea în dinamică a ALAT este foarte utilă în aprecierea severităţii bolii, a stadiului acesteia şi a gradului fibrozei (12, 13).

Pe lângă ALAT, se pot adăuga, ca teste nespecifice: determinarea gamma – glutamil transpeptidazei (GGT), a feritinei, a fierului şi a IgM serice (9).

Pentru cuantificarea titrului RNA-VHC, au fost puse la punct mai multe teste, unele bazate pe principiul RT-PCR (e.g. Amplicor HCV Monitor™ , Roche), altele pe cel al DNA-ului „branşat" (e.g. Quantiplex™). Nici aceste teste nu sunt aprobate de FDA. În plus, spre deosebire de cele calitative, au o sensibilitate mai redusă, limita de detecţie fiind de 500 de cópii de genom viral/ml pentru testul Amplicor HCV Monitor ™ sau până la 200.000 echivalente de genom/ml pentru testul Quantiplex ™ HCV RNA (3). Pacienţii cu hepatită cronică cu virus C prezintă, în general, niveluri reduse ale virusului circulant: 10^5-10^7 cópii de genom/ml. Testele cantitative nu trebuie utilizate niciodată ca teste primare de confirmare sau de excludere a infecţiei cu VHC şi nici pentru a declara

TABELUL I

Teste utilizate în diagnosticul infecţiei cu virusul hepatitei C

Testul	Utilizări	Comentarii
Teste indirecte anti-VHC		
ELISA RIBA	• indică infecţia actuală sau în antecedente fără a diferenţia între forma acută şi cronică • toate serurile reactive în ELISA trebuie verificate prin teste suplimentare, mai ales la persoane care nu aparţin unei grupe de risc	✓ sensibilitate > 97% ✓ pentru ELISA predicţia pozitivă este scăzută mai ales în zone în care prevalenţa infecţiei este redusă (<10%)
Serotipare ELISA	• precizează serotipul (1-6)	✓ nu diferenţiază subtipurile ✓ există infecţii duale
Teste directe RNA/VHC		
Teste calitative RT-PCR (teste „în casă" sau comerciale)	• evidenţiază prezenţa RNA/VHC • confirmarea serurilor „indeterminate" în RIBA • monitorizarea terapiei	✓ evidenţiază VHC precoce la 1-2 săptămâni de la contactul infectant ✓ sensibilitate 100-1000 cópii genom/ml ✓ prezenţa RNA/VHC poate fi intermitentă, deci un singur test (-) nu este concludent ✓ există reacţii fals pozitive şi fals negative
Teste cantitative ✓ RT-PCR (teste „în casă" sau comerciale) ✓ DNA branşat	• măsoară încărcătura virală • evaluează probabilitatea răspunsului la terapia antivirală	✓ mai puţin sensibil decât testele calitative ✓ nu trebuie utilizat pentru excluderea infecţiei cu VHC sau pentru evaluarea finală a răspunsului la tratament
Genotipare ✓ hibridizare ✓ secvenţiere	• s-au descris 6 genotipuri şi peste 90 subtipuri • durata tratamentului este în funcţie de genotip	✓ în România, predomină genotipul 1, neresponsiv la tratament

sfârşitul tratamentului. Astfel de teste sunt, în schimb, utile în predicţia răspunsului la tratament, pacienţii cu niveluri scăzute răspunzând de regulă favorabil.

Responsivitatea la tratament este corelată şi cu genotipul infectant (tabel I). Au fost descrise până în prezent 6 genotipuri diferite şi peste 90 de subtipuri de VHC. Se consideră responsivi la tratament antiviral pacienţii aparţinând genotipurilor 2, 3, 5 şi 6 şi mai puţin responsive genotipurile 1 şi 4. Pentru genotipul 1, cele 2 subtipuri, 1a şi 1b, au responsivităţi diferite, doar primul fiind asociat cu răspunsul favorabil (12).

CONCLUZII

Detectarea infecţiei cu VHC a evoluat rapid în ultimii 10 ani. Astăzi dispunem de numeroase metode de diagnostic, inclusiv de cuantificare a nivelului RNA VHC, utilă în ghidarea terapiei antivirale.

Algoritmul de diagnostic al infecţiei cu VHC presupune:

- la persoane cu ALAT crescut sau la donatori, serul este testat prin ELISA -3;
- un ser reactiv în ELISA va fi confirmat prin RIBA de generaţia a 2-a sau a 3-a la persoane fără factori de risc, sau prin RT-PCR, la cei cu risc crescut;
- evidenţierea RNA VHC impune efectuarea puncţiei hepatice, pentru a preciza severitatea bolii;
- genotiparea este utilă atât pentru aprecierea prognosticului evolutiv, cât şi pentru precizarea duratei tratamentului şi a responsivităţii la terapia antivirală;
- în absenţa tehnicilor de biologie moleculară, nivelul ALAT şi puncţia biopsie hepatică pot fi utile în monitorizarea evoluţiei bolii;
- creşterea eficienţei metodelor de diagnostic are un rol important în optimizarea intervenţiei terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. Alter M.J., Kruszon-Moran D., Nainan O.V., et al., The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States between 1988 through 1994, *N. Engl. J. Med.*; 1999, 341, 556-62.
3. Barak Gaster, Anne Larson, Chronic Hepatitis C: Common Questions, Practical Answers, *J. Am. Board Fam. Pract.*, 2000, 13 (5), 359 - 63.
4. Houghton M., Hepatitis C virus in *Fields Virology,* B.N. Fields, D.V. Knipe, P. M. Howley, edit., Lippicott-Raven, 1996, 1035 - 1058.
5. Iancu Luminiţa Smaranda, Apetrei C., Duca M., Detection of anti-hepatitis C antibodies in blood donors determined bz ELISA and RIBA, *Jurnal de medicină preventivă Iaşi*, 1996, 4 (4), 63-68
6. Lam N.P., Hepatitis C: Natural History, Diagnosis, and Management, *Am. J Health-Syst. Pharm.*, 1999; 56 (10), 961-76.
7. Lau J.Z., Davis G.L., Kniffen., Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis, *Lancet*, 1993, 341, 1501-4.
8. Moyer L.A., Mast E.E., Alter M.J., Hepatitis C: Part I Routine Serologic Testing and Diagnosis, *Am. Fam Physician*, 1999, 59 (1), 79-98.
9. Schiff E.R., De Medina M., Kahn R.S., New Perspectives in the Diagnosis of Hepatitis C, *Seminars in Liver Disease,* 1999, 19 (s1), 3-15.
10. Schroter M., Feucht H.H., Schafer., et al., Definition of false-positive reactions in screening for hepatitis C virus antibodies, *J.Clin. Microbiol.*, 1999; 37, 233-4.
11. Wilber J.C., Hepatitis C Virus, in *Manual of Clinical Microbiology*, sixth edition, P.R. Murray, E.J. Baron, M.A., Pfaller, F.C., Tenover, R.H., Zoken, edit., ASM Press, Washington, D.C., 1995, 1050-55.
12. * * *, *MMRW,* Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Diseases, 1998, 47 (RR19), 1-39
13. *** National Institutes of Health. Management of hepatitis C, *Hepatology*; 1997; 26 (2 Suppl 1), 2S-10S.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN ŞI SARCINA

Carmen Rodica Anton*, E. Anton, C. Stanciu***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica a II-a Gastroenterologie,
** Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PREGNANCY (Abstract): Gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms are common in pregnancy, occurring in approximately 45% to 80% of pregnant women. Although the symptoms associated with reflux in pregnancy are similar to those described in the nonpregnant state, some of the etiologies are distinct due to hormonal fluctuations and other physiologic changes often associated with pregnancy. Diagnostic tools and therapeutic regimens that might be used without hesitation in the nonpregnant patient must be given with cautious consideration in the gravid patient due to potential fetal risks. Pregnant patients with symptomatic GERD should be managed aggressively with lifestyle modification and dietary changes. Antacids and antacids/alginic acids combination or sucralfate should be considered first-line medical therapy; treatment with cimetidine or ranitidine should be considered; these H2 receptor antagonists are preferred during pregnancy. Proton-pump inhibitors should be used with caution because little human experience is available. **Key words**: GASTROESOPHAGEAL REFLUX (GERD), LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER (LES), PREGNANCY.

Refluxul gastroesofagian (R.G.E.) reprezintă returnarea conţinutului gastric sau duodenal în esofag şi este probabil cea mai frecventă afecţiune digestivă - 7% din populaţie.

Esofagul nu este doar un simplu tub prin care trec alimentele, ci este un organ cu mişcări caracteristice proprii, cu inervaţie proprie. Câteodată, aceste mişcări tipice sunt dereglate. Dacă acest lucru se întâmplă, deglutiţia devine dificilă sau chiar imposibilă, apărând un blocaj, astfel încât alimentele nu vor putea înainta.

Între deglutiţii esofagul este închis la cele două capete printr-un sistem sfincterian. Sfincterul esofagian superior (faringoesofagian) previne intrarea aerului în esofag în timpul inspiraţiei. Sfincterul esofagian inferior (gastroesofagian) are importanţă esenţială în prevenţia refluxului gastro-esofagian. Amândouă sfincterele se relaxează temporar după deglutiţie, pentru a permite pasajul bolusului înghiţit (10).

Simptomele esofagiene pot fi cauzate de refluxul gastroesofagian. Examinarea se impune din momentul în care simptomele pot determina serioase tulburări.

În mecanismul de barieră antireflux doi factori joacă un rol important:

1. Intrarea oblică a esofagului în stomac, cu formarea unghiului lui His
2. Sfincterul esofagian inferior (S.E.I.), care prin incompetenţa sa determină R.G.E. Presiunea bazală medie a S.E.I. este semnificativ mai mică la bolnavii cu reflux decât la persoanele sănătoase (8).

Cauza cea mai frecventă a R.G.E. este hernia hiatală prin alunecare, iar factorii favorizanţi sunt:

- obezitatea;
- sarcina;
- întârzierea evacuării conţinutului gastric (stenoza pilorică);

- tumori abdominale masive.

Orice creştere în presiunea intraabdominală poate provoca R.G.E. :

- tusea ;
- defecaţia ;
- corsetul sau centură strânsă

Principalii factori de risc implicaţi în patogenia R.G.E. sunt grupaţi în două categorii - exogeni şi endogeni (4).

Factorii de risc exogeni includ :

Alimentele devin un risc prin volum crescut şi compoziţie. Grăsimile, ciocolata scad presiunea S.E.I. Sucul de citrice şi de roşii are acţiune iritantă. Cafeaua scade presiunea S.E.I., datorită derivaţilor xantinici. Fumatul a două ţigarete scade presiunea S.E.I. cu 50% prin receptorii nicotinici. Alcoolul reduce amplitudinea undelor peristaltice, scade secreţia de salivă, stimulează secreţia gastrică de acid clorhidric şi are un efect iritant.

Medicamentele acţionează asupra S.E.I. prin receptori specifici. Din numărul mare de medicamente ce modifică dinamica esofagiană sunt de reţinut câteva grupe, ce scad presiunea S.E.I. şi reduc activitatea peristaltică :

- anticolinergicele neselective ;
- blocantele canalelor de calciu ;
- derivaţii xantinici ;
- nitraţii ;
- agoniştii beta adrenergici.

Factori de risc endogeni - sunt reprezentaţi de o serie de boli locale (esogastrice) şi sistemice :

- hernia hiatală ;
- obezitatea ;
- stomacul operat ;
- diabetul zaharat ;
- sclerodermia ;
- sindromul Sjogren.

Condiţii specifice a presiunii de repaus la nivelul S.E.I., se întâlnesc la femeia gravidă. La 25% din femeile gravide (3) apare R.G.E. Influenţa sarcinii asupra S.E.I. este descrisă pe un lot de 17 femei gravide într-un studiu realizat în 1982 (7). Presiunea de repaus a sfincterului esofagian a fost măsurată cu ajutorul unui sistem minicaptor intraesofagian. Rezultatele obţinute au fost :

- în timpul ultimei săptămâni de sarcină, presiunea bazală a S.E.I. a fost totdeauna inferioară celei mai joase presiuni găsite la femeile normale ;
- după naştere, presiunea S.E.I. a fost găsită normală la toate pacientele, cu excepţia unui singur caz la care s-a menţinut o presiune inferioară.

Caracterul tranzitoriu al diminuării presiunii S.E.I. şi revenirea rapidă la valorile normale semnifică implicarea teoriei hormonale, atât în sarcină, cât şi în cazul folosirii contraceptivelor orale .

Deoarece presiunea la nivelul S.E.I se schimbă spontan, fraza „presiunea bazală S.E.I." este improprie. Rezultă că, o singură măsurătoare a presiunii sfincteriene nu este de un real folos. Pentru a obţine informaţii relevante este necesară măsurarea presiunii timpul mesei cât şi după masă (1).

Sarcina favorizează apariţia R.G.E. prin două mecanisme importante :

1. scăderea presiunii la nivelul S.E.I. datorită status-ului hormonal din sarcină şi, în speţă, a progesteronului ;
2. creşterea presiunii intraabdominale datorată dezvoltării şi creşterii uterului gravid, mai ales în ultimul trimestru de sarcină.

1. Valorile presiunii de repaus la nivelul S.E.I. măsurate într-un studiu efectuat în Clinica a II-a Medicală şi Clinica a III-a Obstetrică Ginecologie (7) a demonstrat că la femeia în ultima săptămâna de sarcină presiunea scade cu aproximativ 4 mm Hg.

Presiunea de repaus la femeile gravide este totdeauna inferioară presiunii celei mai scăzute, observată la femeia negravidă. Manifestările clinice de R.G.E. se observă la jumătate din femeile gravide (Thomson, 1990 - 25 %) (9). R.G.E. se traduce frecvent prin simptome minore care dispar imediat după naştere şi foarte rar se manifestă cu un caracter grav, fiind însoţite de complicaţii, legate de apariţia unei esofagite (hemoragie, stenoză).

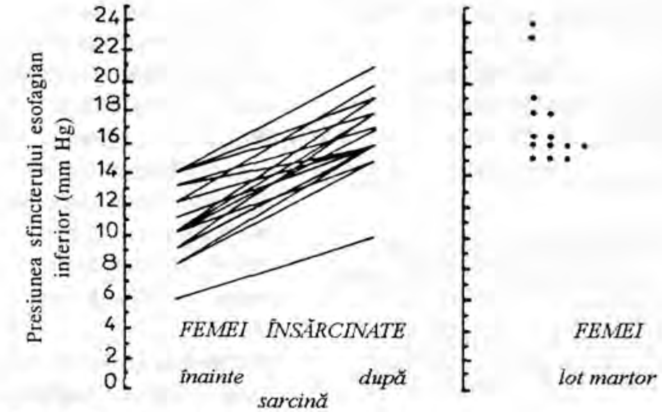


Fig. 1. Presiunea de repaus a sfincterului esofagian inferior

2. Alterarea factorilor anatomici normali, de barieră antireflux, prin creşterea uterului gravid, se explică printr-o alungire a unghiului His şi printr-o creştere a incidenţei herniei hiatale. De asemenea, creşterea presiunii intraabdominale şi o întârziere a evacuării gastrice sunt, indiscutabil, factori ce determină R.G.E. Datorită diminuării tonusului stomacului sub influenţa progesteronului, timpul de evacuare creşte de la 50 de minute la 80 - 130 de minute (5). Evacuarea gastrică întârziată este consecinţa, pe de o parte, a atoniei prezente pe tot tubul digestiv, şi pe de altă parte a modificării poziţiei stomacului din cauza împingerii în sus de către fundul uterului. Atonia gastrică afectează şi sfincterul cardial şi segmentul inferior al esofagului, ceea ce permite refluxul de suc gastric acid în esofag şi explică pirozisul.

La femeile gravide, un contact prelungit al materialului refluat din stomac apare şi în primul trimestru în cazul în care avem de a face cu o patologie specifică sarcinii - *hiperemesis gravidarum*. Astfel, sialoreea, greţurile şi vărsăturile din primul trimestru de sarcină au zone multiple de aferenţă, începând de la uterul gestant şi tractul digestiv, ajungând în ariile cu chemoreceptori specifici de declanşare, cunoscuţi sub denumirea de ***trigger*** din pereţii laterali ai ventriculului IV (aria postremă situată în apropiere de obex).

Concepţii patogenice. Teoriile care au căutat să explice mecanismul de producere a fenomenelor din primul trimestru de sarcină au fost multiple, încercând să explice punctul lor de plecare (2) :

1. **Conceptul toxicozei gravidice,** care atribuie fenomenelor unei toxine specifice de sarcină ;
2. **Teoria alergică**, ce susţine că simptomatologia reprezintă o stare alergică determinată de sarcină ;
3. **Teoria endocrină**, ce are ca punct de plecare creşterea gonadotrofinelor şi prezenţa formelor grave de disgravidie din sarcina molară
   - hiperprolanemia (Brindeaux - Hinglais - Seitz)
   - hipercorticismul (Anselmino-Antoine-Thaddea)
4. **Teoriile reflexe** :
   - teoria histero-reflexă (Brindeaux) ;
   - teoria cortico-subcorticală (Lebedev-Kobozeva) ;
   - teoria vegetativă ;

- hiperexcitabilitatea simpatică (Seitz-Albrecht);
- hiperamfotonia (Voron-Pigeaud);
- hipercolinergia (Laborit-Morand).

5. Carenţe vitaminice (C, B_1, B_6).

Mijloacele terapeutice actuale urmăresc două mari obiective:

- prevenirea refluxului gastroesofagian;
- inactivarea (neutralizarea, inhibarea) factorilor de reflux.

Cele două obiective se realizează prin:

- schimbarea modului de viaţă a bolnavului;
- tratament medicamentos;
- tratament chirurgical.

1. **Schimbarea stilului de viaţă a bolnavului presupune**:

- înclinarea patului, în timpul somnului, cu 15° faţă de planul orizontal - anti-Trendelenburg;
- oprirea fumatului;
- oprirea consumului de alcool;
- reducerea grăsimilor din alimentaţie;
- alimentaţie fracţionată (5-6 mese pe zi), cu scăderea volum/masă;
- evitarea cinelor voluminoase;
- scăderea în greutate, la obezi:
- excluderea unor constituienţi alimentari (ciocolata, condimentele, cafeaua, ceaiul, sucurile de citrice şi de roşii etc.);
- excluderea unor medicamente (anticolinergice, teofilina, miofilin, narcotice, diazepam, blocante ale canalelor de calciu, agonişti β-adrenergici, antagonişti α-adrenergici, contraceptive progesteronice).

2. **Mijloace medicamentoase de prevenire a RGE**

Mijloacele medicamentoase urmăresc creşterea peristaltismului esofagian, restabilirea competenţei sfincterului esofagian inferior, ameliorarea evacuării stomacului şi reducerea agresivităţii factorilor de reflux.

a. **Inhibitori ai secreţiei gastrice de HCl**:

- **Cimetidină** (Tagamet, Histodil) - (800 ... 1200) mg/zi, 3 prize cu doza maximă seara;
- **Ranitidină** (Zantac) - 2 x 150 mg/zi;
- **Nizatidină** (Axid) - 2 x 150 mg/zi;
- **Famotidina** (Gastrosidin, Pepsid) - 40 mg/zi, priză unică.

b. **Inhibitori ai pompei de protoni** - derivaţi din benzimidazol - cei mai puternici inhibitori ai secreţiei de HCl:

- **Omeprazol** (Losec, Mopral, Antra) - 20 ... 40 mg/zi, priză unică, 4-8 săptămâni - vindecă formele severe de esofagită;
- **Lansoprazol** - 30 mg/zi - priză unică;

c. **Antiacide** - se preferă sub formă lichidă, ameliorând, imediat, arsura şi durerea esofagiană. Se administrându-se în prize frecvente (5-6 pe zi), la o oră postalimentar. Conţin aluminiu, magneziu sau sodiu. Preparatele cu magneziu induc diareea, iar cele cu aluminiu, constipaţia.

- **Gaviscon** (conţine hidroxid de aluminiu, trisilicat de magneziu, bicarbonat de sodiu şi acid alginic). Previne RGE prin formarea unui gel la suprafaţa alimentelor, în stomac, şi neutralizează HCl. Se administrează în 3-4 prize/zi, 10 ... 20 ml/doză, sau 3 tablete după masă şi la culcare.
- **Sucralfat** (Atepsin, Carafate, Ulcogan) conţine sucroză şi hidroxid de aluminiu. Se administrează în 3-4 doze/zi, 1 g/doză, imediat după masă şi la culcare. Creşte rezistenţa mucoasei esofagiene, tamponează HCl, leagă pepsina şi acizii biliari.

d. **Medicaţia prokinetică** - se utilizează pentru ameliorarea tulburărilor de motilitate la nivelul tubului digestiv superior.

- **Metoclopramida** (Reglan, Primperan, Maxeran) - doza 3 x 10 mg/zi, 1 h, înaintea mesei. Dau efecte secundare (manifestări extrapiramidale, fatigabilitate, anxietate, trismus, halucinaţii) care dispar la întreruperea tratamentului. Nu are efect prokinetic, în cură cronică.
- **Domperidona** (Motilium) - Selective D2-blocker - administrat în doză de 3 x (10 ... 20) mg, cu 30 minute înaintea meselor principale. Are acţiune periferică şi se utilizează ca prokinetic şi antiemetic, doar pentru formele cu greţuri şi vărsături care nu răspund la tratament. Efectele secundare centrale sunt mai reduse decât la metoclopramidă.
- **Cisaprida** (Prepulsid, Prepulsin) - 3 x 10 mg/zi, cu 30 minute înaintea meselor principale. Este cel mai eficient prokinetic, cu efecte secundare minime, valabil şi în cura cronică.
- **Betanecol** (Urecolină) - are acţiune colinergică. Se administrează (3-4) x 25 mg/zi. Produce, ca efecte secundare, creşterea secreţiei de HCl, diaree, dureri abdominale, bronhoconstricţie. Are indicaţii limitate.

3. **Tratament chirurgical.**

Tratamentul chirurgical se aplică în următoarele situaţii:

- esofagita gradul III, refractară la tratamentul conservativ;
- esofagita hemoragică;
- stenoza esofagiană;
- sindromul Barrett.

De menţionat că tratamentul chirurgical nu este indicat la femeile gravide decât excepţional şi numai până la 20 de săptămâni.

Procedeele chirurgicale sunt:

a. **Fundoplicatura Nissen - Belsey.**
b. **Cardiopexia cu ligament rotund**, executată de Auschieri.
c. **Antrectomia cu anastomoză Y-Roux.**
d. **Vagotomia supraselectivă cu fundoplicatură Nissen.**
e. **Proteză antireflux de silicon.**

Procedeul chirurgical trebuie individualizat în funcţie de veriga patogenetică dominantă. Tehnicile chirurgicale urmăresc:

- refacerea unghiului lui His;
- calibrarea hiatusului esofagian lărgit - sutura pilierilor înapoia esofagului:
- reconstituirea ligamentului gastrofrenic.

BIBLIOGRAFIE

1. Akkermans L.M.A., Smout A.J.P.N., *Motility of the Gastrointestinal Tract*, 1992, Wrightson Pub., 46-63, 280-297.
2. Alessandrescu D., *Biologia reproducerii umane*, edit. Medicală, Bucureşti, 1980, 429-433.
3. Cristensen J., The Controls of Oesophageal Movement. *Clin. Gastroent.*, 1989, 5, 15-21.
4. Pascu O., Grigorescu M. Andreica V., *Tratat de gastroenterologie clinică*, vol. I, edit. Tehnică, Bucureşti, 1996, 186-200.
5. Rebedea T., Modificările organismului matern în sarcină, in *Genitologie normală*, Ed. Medicală, 1981, I, 2, 34-39.
6. Stanciu C., Bennett J.R., *Corelation between a Physiological Test of Gastro-Oesophageal Reflux and Sphincter Squeze*, Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility, Albert Canada, 1973.
7. Stanciu C., Cijevschi C., Teleman G., Pricop Z., Influence de la grossesse sur la pression de repos du sphincter inferior de l'esophage, *Gastroent. Clin. Biol.*, 1982, 6, 435-437.
8. Stanciu C., Hoare R., Bennett J.R., *Correlation between Manometric an Ph Tests for R.G.E. Gut*, 1983, 18, 536-539.
9. Thomson, A.B.R., Shaffer E.A., *First Principles of Gastroenterology*, Edmonton, Canada, 1992, 105-123.
10. Vantrappen G, Hellemans J., *Motility, Scientific Foundation of Gastroenterology*, edit. Saunders Company, Toronto, 1980, 227-253.

NOUTATE

DOFETILIDE: NOU AGENT ANTIARITMIC DIN CLASA A III-A

În ultimii ani, cercetarea medicală a oferit practicii medicale noi antiaritmice, în special din clasa Ic şi III. După introducerea în practică a **ibutilidei**, un alt drog din această clasă (blocant al canalelor de potasiu) satisface exigenţele FDA - **DOFETILIDA**. **Profil farmacocinetic**: biodisponibilitate orală > 90%, semiviaţă plasmatică de 7-10 h (65% legare de proteinele plasmatice, timpul de atingere a concentraţiei plasmatice de vârf 2-3 h (când e administrat a jéun, eliminare dominant renală, fiind contraindicat la Cl. cr. < 20 ml/min). **Particularităţi electrofiziologice**: prelungeşte durata potenţialului de acţiune şi a perioadei refractare efective; nu influenţează conductibilitatea a-v nici intraventriculară (deci nu alungeşte PR, QRS); creşte pragul fibrilaţiei ventriculare; alungeşte QT (efect doză-dependent) putând favoriza torsada vârfurilor postcardioversie în caz de bradicardie sinusală (contraindicat când QTc ≥ 440msec). **Indicaţii**: aritmii atriale (eficienţa la nivelul etajului ventricular e mai modestă), mai ales în cazurile cu deficit funcţional al VS): conversia FlA şi FbA în ritm sinusal (eficienţă superioară în FlA: 54-64% comparativ cu FbA: 15-24%, ca şi la celelalte antiaritmice clasa III): i.v. 8 μg/kgcorp; menţinerea ritmului sinusal după conversia tahiaritmiilor supraventriculare: 500 μgx2/zi; eficienţă 50% în RS la 12 luni. NB. Deşi, în caz de fracţie de ejecţie redusă a VS, incidenţa torsadei vârfurilor este de ≈ 2%, nu creşte mortalitatea în aceste cazuri, spre deosebire de sotalol, conform studiilor EMERALD şi DIAMOND. Practic, nu influenţează contractilitatea ventriculară (dar creşte contractilitatea atrială). **Contraindicaţii**: sick sinus syndrome, IRC cu Cl. cr. < 20 ml/min, QT prelungit congenital, hipopotasemie (< 4 mEq/l), hipomagneziemie, istoric de ESV polimorfe, sarcină şi alăptare. **Precauţii**: iniţierea tratamentului în spital (monitorizare prealabilă ecg 3 zile); excluderea pacienţilor cu Cl. cr. < 20 ml/min şi reducerea dozei (la 50% în caz de Cl.cr. de 40-60 ml/min şi la 25% în caz de Cl.cr. de 20-40 ml/min); verificarea duratei QTc: după prima administrare (la 2-3 h) - dacă QTc > 500 ms sau acrescut cu > 15% se reduce doza la 50%, după a doua administrare (oricând): dacă QTc > 500 ms se suspendă; corectarea prealabilă a tulburărilor electrolitice (hipopotasemie, hipomagneziemie); nu se asociază simultan cu droguri ce alungesc QT (clasa Ia) nici cu verapamil, cimetidină, ketoconazol. (Falk R.H., DeCara J.M., Dofetilide: a new pure class III antiarrhytmic agent, *Amer Heart J*, 2000, 140, 5, 688-706)

G. Ungureanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

FUMATUL ŞI CANCERUL BRONHO-PULMONAR - O ENIGMĂ ELUCIDATĂ

Ligia Ciornea*, L. Miron, Ş. Ghiorghiu****
Facultatea de Medicină
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
*Clinica Radiologie - Oncologie , Spitalul „Sf. Spiridon” Iaşi
Facultatea de Medicină
**Disciplina de Oncologie

CIGARETTE SMOKING AND LUNG CANCER - AN ELUCIDATE MYSTERY (Abstract): The complexity of tobacco smoke leads to some confusion about mechanisms by with is caused lung cancer. Tobacco smoke contains many carcinogens, but 20 of them are deeply involved in causing lung cancer induction. Of these, polycyclic aromatic hydrocarbons and tobacco specific nitrosamine are likely to play a major role. This review include a discussion of the mechanisms of interaction between DNA and tobacco smoke carcinogens and the relationships with mutations in oncogenes and tumor suppressor genes. By focusing in this review on several important carcinogens in tobacco smoke, the complexities in understanding tobacco-induced cancer can be reduced, and new approaches for lung cancer prevention can be envisioned. **Key words**: SMOKING, LUNG CANCER.

Relaţia dintre fumat şi cancerul bronho-pulmonar este una din cele mai cercetate probleme din istoria medicinii.

Studiile clinice şi de laborator au pus în evidenţă multitudinea componenţilor ce alcătuiesc fumul de ţigară din care aproximativ 20 sunt carcinogeni cu acţiune certă. Cei mai importanţi sunt hidrocarburile aromatice policiclice şi nitrozaminele care interacţionează cu ADN-ul celular determinând modificări genetice, mutaţii ale oncogenelor şi genelor supresoare tumorale.

Cancerul bronho-pulmonar (CBP) reprezintă principala cauză de deces prin neoplazii în numeroase ţări şi continuă să rămână o problemă prioritară de sănatate publică şi un subiect important de dezbatere ce concentrează eforturi considerabile de cercetare biologică şi terapeutică. În ciuda progreselor înregistrate în descifrarea mecanismelor carcinogenezei şi a diagnosticului imagistic, procentele de vindecare ale cancerului pulmonar ramân scăzute: 13% în prezent, faţă de 5%, în urmă cu 30 ani, constatându-se un progres minim în depistarea precoce şi tratamentul formelor avansate de boală. Organizaţia Mondială a Sănătaţii apreciază că aproape 6 milioane de noi pacienţi sunt diagnosticaţi anual cu cancere pulmonare din care 2/3 decedează de această cauză. (8,9)

Provocarea lansată de neoplaziile pulmonare este cu atât mai incitantă cu cât CBP reprezintă una dintre foarte puţinele neoplazii asociată cu un factor etiologic cunoscut: *fumatul*.

Puţine subiecte medicale au cunoscut un volum atât de mare de studii şi informaţii precum acela al relaţiei cancer bronho-pulmonar-fumat. În ciuda acestui volum impresionat de argumente datele despre consecinţele fumatului pătrund cu greutate în conştiinţa opiniei publice, care continuă să fumeze. În ultimile luni, literatura medicală a fost îmbogăţită de noile rezultate ale *studiilor de cancerogeneză pulmonară* care vin să lămurească multe din mecanismele genezei cancerului la nivelul mucoasei bronşice, date pe care dorim sa le rezumăm în rândurile următoare.

Incidenţa şi mortalitatea CBP este în continuă creştere, reprezentând prima cauza de deces la sexul masculin în România cât şi în SUA (150.000 decese anual) tinzând să ocupe acelaşi loc şi la sexul feminin. În SUA, 1 deces din 5 este atribuit fumatului şi 28% din fumători dezvoltă CBP (9). Pe plan mondial există o tendinţă de descreştere a numărului de fumători în rândul bărbaţilor dar de creştere în rândul femeilor şi adolescenţilor. Combaterea fumatului prin programe naţionale de educaţie a condus la o scădere a riscului de CBP cu 10-15%. Riscul este şi pentru fumătorii pasivi, acesta fiind apreciat la 20-50% faţă de o persoană neexpusă la fumul de ţigară.

Fumul de ţigară conţine aproximativ 3500 de constituienţi chimici dintre care cei mai importanţi sunt hidrocarburile policiclice aromatice, nitrozaminele, aldehidele, compuşii organici etc.

Nicotina, cel mai cunoscut component al fumului de ţigară nu este un agent carcinogen ci este doar responsabil pentru inducerea dependenţei ; pe lângă acesta cei mai importanţi componenţi ai fumului de ţigară sunt hidrocarburile aromatice policiclice (HAP) şi nitrozaminele care sunt importanţi factori *promotori* tumorali. Aceşti produşi sunt supuşi unor procese de metabolizare sau de detoxifiere care sunt specifice fiecărui individ în parte. Raportul dintre produşii de metabolizare şi cei de detoxifiere determină apariţia riscului de CBP. Produşii rezultaţi în urma proceselor de detoxifiere sunt eliminaţi prin excreţie, iar cei rezultaţi în urma metabolizării active determină „legături" anormale covalente la nivelul ADN-ului („DNA adducts") care ulterior pot fi supuse fie proceselor normale de reparare fie persistă şi scapă mecanismelor de reparare ducând la mutaţii permanente genetice. O parte din celulele cu „ADN defect" pot intra în procese de apoptoză (moarte celulară programată).

Dacă mutaţia permanentă genică survine într-o zonă „critică" a unei oncogene sau gene supresoare tumorale aceasta poate conduce la activarea oncogenei sau la dezactivarea genei supresoare tumorale. Fenomenele acestea duc în final la formarea unei celule anormale care scapă mecanismelor de control ale creşterii celulare, degenerând într-o proliferare necontrolată şi apariţia primei celule neoplazice la nivelul epiteliului bronşic.

MECANISMELE ŞI CĂILE DE ACŢIUNE ALE CARCINOGENILOR

Cercetări ample au pus în evidenţă aproximativ 55 de carcinogeni în fumul de ţigară, din care 20 au fost demonstraţi a fi implicaţi în inducerea CBP prin experimente pe animalele de laborator. Astfel din 55 de componenţi 10 sunt HAP, 3 sunt arene, 7 nitrozamine, 3 amine aromatice, 8 amine aromatice heterociclice, 2 aldehide, 15 compuşi organici şi 7 anorganici (1).

Cei mai implicaţi în CBP sunt HAP, nitrozaminele, arenele şi compuşii anorganici. Dintre HAP cele mai cunoscute şi studiate sunt benzaminopirenele (BAP) care induc CBP la şoarecii de laborator prin inhalare, administrare locală sau sistemică ; tot din această categorie a HAP fac parte şi dibenzantracenul, dibenzpirenul care sunt mai puternic carcinogeni decât BAP.

A doua categorie de carcinogeni implicată în CBP sunt *arenele*, care şi-au dovedit efectul carcinogen prin experimentele efectuate utilizând implantele introduse la nivelul plămânului şi instilaţiile practicate la animalele de experienţă. Efectul lor carcinogen este dovedit ca fiind important deşi în fumul de ţigară acest compus este în cantitate mică (13,15).

O altă categorie, *nitrozaminele*, se află de asemenea în cantitate mică în fumul de ţigară comparativ cu alţi carcinogeni şi induc în special adenocarcinoame.

Dintre compuşii organici variaţi mai bine reprezentaţi sunt *betadienele* care îşi exercită acţiunea carcinogenă prin inhalare.

Ultima categorie, compuşii anorganici ca : nichel, cadmiu, arsen se află în cantităţi scăzute.

În fumul de ţigară există de asemenea mulţi compuşi cu rol *promotor* tumoral (cocarcinogeni) ca : pirogalolul, pirenele, precum si cantităţi mari de acroleină, acetaldehidă, formaldehidă, cu toxicitate asupra acinilor pulmonari care contribuie indirect la procesele de carcinogeneză pulmonară (13).

Toţi carcinogenii conţinuţi în fumul de ţigară ajung să fie absorbiţi, metabolizaţi şi eliminaţi din organism. Carcinogenii sunt supuşi acţiunii enzimatice rezultând o serie de metaboliţi care acţionează la diverse nivele celulare pentru ca apoi să fie eliminaţi. Principala enzimă care contribuie la metabolizarea carcinogenilor din fumul de ţigară este citocromul P450 codat de genele din familia CYP. Alte enzime implicate sunt: lipo- şi ciclooxigenaza, MAO şi mieloperoxidaza (4,13).

O parte din metaboliţii rezultaţi acţionează asupra legăturilor covalente ale ADN-ului formând aşa-numitele „adducts - ADN ". O altă cale majoră de activare metabolică este conversia BAP-ului în 7,8 diol 9,10 epoxid (BPDE), unul din aceşti enantiomeri este intens carcinogen şi reacţionează cu ADN-ul formând legături cu azotul guaninei (4).

Astfel s-a urmărit studierea unor markeri biologici care să măsoare expunerea la risc (măsurarea cotidinei-metabolit al nicotinei), a unor micronutrienţi, a factorilor genetici şi alcătuirea unor grupe de risc pentru CBP precum şi pentru alte cancere.

Astfel cotidina (cel mai cunoscut metabolit al nicotinei) este considerată un marker biochimic al consumului de tutun, alături de 4 metil nitrozamino-1-3 piridil-1 butadol (NNAL) metabolitul major al 4 metil nitrozamino-1-3 piridil-1 butadionei (NNK) - un alt compus important al fumului de ţigară (2).

NNAL este un carcinogen pulmonar, în timp ce glucuronidul (NNAL Gluc) este un produs de detoxifiere, ambii fiind găsiţi în urina celor expuşi la fumul de ţigară (6).

Cotidina şi N-glucuron cotidina poate fi găsită în urina fumătorilor activi şi pasivi.

Raportul dintre NNAL (un carcinogen) şi NNAL Gluc (un produs de detoxifiere) poate fi un eventual marker biologic care să semnaleze apariţia unui CBP. Acest raport variază individual, iar la rasa neagră s-a observat că NNAL Gluc/NNAL este mai scăzut sugerând că procesele de detoxifiere sunt mai reduse şi ca atare incidenţa şi mortalitatea mai crescută în rândul acestora pentru CBP. De asemenea, nivelele de cotidină sunt mai mari la rasa neagră (6,14).

Concluzia tuturor studiilor este că susceptibilitatea fumătorilor pentru CBP depinde în mare parte de raportul dintre mecanismele de metabolizare şi detoxifiere a metaboliţilor.

Prin procesele de activare metabolică rezultă modificări ale ADN-ului („DNA defect") asupra căruia organismul reacţionează în parte prin mecanisme de reparare.

Cele 3 mari mecanisme de reparare sunt : repararea directă, repararea prin excizia bazelor sau prin excizie de nucleotide. Un exemplu elocvent de reparare directă este cel al O_6 metildeoxiguanina de către O_6 metil guanina DNA alkiltransferaza (AGT) (5).

AGT prin acţiunea sa elimină grupul metil din poziţia O_6 al deoxiguaninei .

Multiple studii s-au bazat pe analiza activităţii AGT măsurată prin lavajul alveolar, sânge, ţesuturi pulmonare, observând creşterea AGT la fumători faţă de nefumători.

O altă componentă a fumului de ţigară studiată este aceea a radicalilor liberi ce determină modificări ale ADN-ului prin procese de oxidare. Aceşti radicali liberi prin reacţii redox generează superoxizi şi duc la formarea de peroxizi şi radicali -OH ce determină modificarea ADN-ului (ex. chinonele, hidrochinonele).

După cum se ştie metaboliţii activi acţionează şi asupra genelor p 53 sau k-*ras* explicând legătura dintre dependenţa de nicotină şi CBP. Majoritatea studiilor au fost concentrate în jurul genei supresoare p53 care menţine echilibrul dintre proliferarea celulară, apoptoză şi regresie tumorală. p53 este mutantă în aproximativ 50% din CBP, cel mai frecvent fiind mutantă la nivelul guanidinei (G) (7, 10).

Într-un studiu de 553 de cazuri de mutaţii p 53 cu CBP, 335 au fost transversii G-T şi 26% tranziţii G-A (unde tranziţiile sunt considerate între purine-purine şi pirimidine-pirimidine şi transversile între purine-pirimidine şi invers). De asemenea s-a observat o relaţie strânsă între expunerea la fumul de ţigară şi frecvenţa mutaţiilor şi a transversiilor G-T (7).

Cât priveşte nicotina, cel mai cunoscut component al fumului de ţigară este cea răspunzătoare de fenomenul de dependenţă, fiind explicată de multiple mecanisme psihofarmacologice. Nicotina activează sistemul mezolimbic dopaminergic al creierului producând dependenţă (3, 11). Astfel se explică fenomenele psihice şi neurobiologice în urma întreruperii bruşte a fumatului.

Nicotina acţionează ca un agonist faţă de receptorii acetilcolin-nicotinici (nAChR) aflaţi presinaptic la nivelul SNC-ului şi postsinaptic în SNV, modulând eliberarea neurotransmiţătorilor. După expunerea îndelungată la nicotină numărul receptorilor acetilcolin-nicotinici creşte, în special la nivel cerebral pentru heteromerul $\alpha4\beta2$ (3).

Experiementele efectuate pe animalele de laborator au condus la observarea creşterii numărului $\alpha4\beta2$ în strânsă corelaţie (semnificativ statistic) cu expunerea îndelungată şi cu intensitatea dozei de nicotină (3, 8).

De asemenea, nicotina acţionează şi ca un antagonist, nu în sensul creşterii numărului de receptori care la rândul lor sunt corelaţi cu creşterea nAChR- mRNA-ului sau modificărilor receptorilor ci mai ales scăderii *turn-over*-ului nAChR şi a acumulării lor la suprafaţă. Prin măsurarea nivelului plasmatic al nicotinei se pot face corelaţii cu intensitatea, rata fumatului şi inhalarea nicotinei (8,12).

S-a măsurat absorbţia nicotinei per ţigară şi transformarea nicotinei în cotidină. Astfel, cu fiecare ţigară se inhalează 2-3 mg de nicotină din care jumătate este absorbită. Nicotina din fumul de ţigară se absoarbe în câteva secunde, fiind metabolizată prin intermediul citocromului P450 şi apoi eliminată, având un timp de înjumătăţire de 2-3 ore. Pentru marii fumători nadirul concentraţiei de nicotină este dimineaţa, la primele ore, după abstinenţa din timpul nopţii şi de aceea pentru a creşte nivelul seric al nicotinei, marii fumători fumează mult în primele ore ale dimineţii.

Nivelul urinar şi plasmatic al nicotinei şi cotidinei poate fi folosit ca un marker în vederea evaluării gradului şi timpului de expunere la fumat. Nu s-a reuşit măsurarea concentraţiei la nivel cerebral care pare să fie un factor major farmacologic ce dezvoltă toleranţa şi dependenţa.

CONCLUZII

Din cei 55 de carcinogeni conţinuţi în fumul de ţigară doar 20 sunt implicaţi cert în inducerea CBP. Cei mai importanţi par a fi PAH şi NNK, fără a se exclude şi alţi compuşi.

Prin expunerea îndelungată la aceşti carcinogeni au loc modificări prin inducţie genetică ce stau la baza proliferării neoplazice ; chiar dacă doza de carcinogeni conţinuţi într-o singură ţigară este mică, prin efect cumulativ în timp (ani) se pot produce modificările amintite. Cei mai bine studiaţi carcinogeni sunt PAH şi NNK.

Multe studii se bazează în continuare pe relaţia gene-carcinogeni pentru a identifica factori prin care fumătorii devin susceptibili de a dezvolta CBP, pe mecanismele de detoxifiere şi metabolizarea activă şi de monitorizare a acestor căi.

Prevenirea addicţiei la nicotină, întreruperea fumatului, chemoprevenţia, blocarea activării carcinogenilor, creşterea detoxifierii şi inhibarea formării de legături -ADN mutagene reprezintă direcţiile viitoare de cerecetare în domeniul prevenirii CBP.

Susceptibilitatea individuală de a prezenta CBP se traduce prin variabilitatea : sistemelor enzimatice de metabolizare la compuşi agresivi pentru ADN a fumului de ţigară, a sistemelor de reparare a leziunilor genetice şi a oncogenelor şi genelor supresoare ce controlează ciclul celular.

Deoarece nu suntem egali în faţa agresiunii mediului, combaterea fumatului rămâne o prioritate la toate nivelele. Această inegalitate biologică se exprimă cel mai concret în faptul ca 20% dintre fumători vor prezenta cancere pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1. Amos C.I., Caporaso N.E., Host Factors in Lung Cancer Risk : A Review of Interdisciplinary Studies, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1992, 1, 505-513.
2. Benowitz N.L., Cotidine as a Biomarker of Environmental Tabacco Smoke Exposure, *Epidemiol Rev*, 1996,18, 188-204.
3. Epping Jordan M.P., Watkins S.S., Dramatic Decreases in Brain Reward Function During Nicotine Withdrawal, *Nature*, 1998, 393, 76-79.
4. Hect S.S., Carcinogenesis due to Tabacco : Molecular Mechanisms, in : Bertino Jr., eds., *Encyclopedia of cancer*, San Diego (CA), Academic Press, 1996, 220-232.
5. Hect S.S., Carmella S.G., A Tabacco-Specific Lung Carcinogen in the Urine of the Men Exposed to Cigarette Smoke, *N Engl J Med*, 1993, 329, 1543-1546.
6. International Agency for Research of Cancer (IARC). Tabacco Smoking, in : *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human*, Lyon (Franţa), *IARC*, 1986, 38, 37-375.
7. Kure E.H., Ryberg D., p53 Mutation in Lung Tumors : Relationship to Gender and Lung DNA Adducts Levels, *Carcinogenesis*, 1996, 17, 2201-2205.
8. Marks M.J., Burch J.B., Effect of Chronic Nicotine Infusion on Tolerance Development and Nicotine Receptors, *J Pharmacol Exp Ther*, 1983, 226, 817-825.
9. Peto R., Lopez A.D., Mortality from Tabacco in Developed Countries : Indirect Estimation from National Vital Statistics, *Lancet*, 1992, 339,1286-1378.
10. Phillips D.H., DNA Adducts in Human Tissue : Biomarkers of Exposure to Carcinogens in Tabacco Smoke, *Environ Health Prespect*, 1996, 104 (3), 453-458.
11. Pontieri F.E., Tnada G., Effects of Nicotine on the Nucleus Accumbens and Similarity to Those of Addictive Drugs, *Nature*, 1996, 382, 255-257.
12. Role L.W., Berg D.K., Nicotine Receptors in the Development and Modulations of CNS Synapses, *Neuron*, 1996, 16,1077-1085.
13. Sekido Y., Fong K.M., Progress in Understanding the Molecular Pathogenesis of Human Lung Cancer, *Biochim Biophys Acta*, 1998,1378, 21-59.
14. Snook M.E., Severson R.F., Multialkylated Polynuclear Aromatic Hydrocarbons of Tabacco Smoke Separation and Identification, *Beitr Tabakforsch*, 1997, 9, 79-101.
15. Wistuba I.I., Lam S., Molecular Damage in the Bronchial Epithelium of the Current and Former Smokers, *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89,1366-1373.

NOUTATE

MODULAREA AXEI GH/IGF - O NOUĂ PERSPECTIVĂ TERPAEUTICĂ ÎN NEOPLAZII

Asocierea dintre IGF (insulin-like growth factors) şi neoplazie a fost demonstrată de câteva decade. Aceasta corelaţie depinde de 4 elemente cheie: 1) prezenţa sau absenţa secreţiei autocrine de IGF-I şi IGF-II, mai ales în relaţie cu ţesutul normal; 2) prezenţa sau absenţa expresiei receptorului IGF-I şi II; 3) efectele IGF asupra tumorigenezei şi creşterii tumorale; 4) studii clinice relevante privind posibilităţile terapeutice. O mare varietate de tumori exprimă receptorii pentru IGF şi/sau au secreţie autocrină a acestor factori cancere (neoplazii ale SNC - glioame, meningioame; digestive - cancer de colon, gastric, esofagian, hepatocelular, vezicular; cancere pulmonare, tiroidiene, ale sistemului reproductiv feminin - cancer de sân, de ovar, endometrial, cervical; sau masculin - prostatic, testicular; cancere osoase şi cutanate). Expresia receptorilor IGF, în special IGF-I, reprezintă un indice de stimulare al mitogenezei. Unele cancere prezintă o corelaţie între aceşti receptori şi gradul histopatologic (glioamele) sau potenţial metastatic crescut (cancerul pulmonar). Receptivitatea la IGF a practic tuturor tumorilor deschide noi perspective terapeutice - ***modulatorii axei GH/IGF-I***. **Antagoniştii de GHRH** pot inhiba creşterea tumorală prin acţiune indirectă (diminuarea eliberării hipofizare de GH şi, prin aceasta, scăderea producerii hepatice de IGF-I şi a IGF-I circulant, "endocrin") dar şi directă (inhibarea expresiei intratumorale de IGF-I şi/sau IGF-II cu scăderea producţiei autocrine a acestor factori). **Analogii de somatostatină** reduc IGF-I circulant la pacienţii non-acromegali într-o proporţie de 30-50%. Inhibarea creşterii tumorale s-ar putea produce prin mai multe mecansime: reducerea secreţiei de GH şi, consecutiv, de IGF-I circulant; inhibarea secreţiei a numeroşi peptizi gastro-intestinali (gastrina, colecistokinina, secretina, bombesina) implicaţi în mitogeneza a numeroase celule neoplazice; stimularea activităţii tirozin fosfatazei în unele linii celulare, acţiune ce antagonizează efectul mitogen al factorilor de creştere ce stimulează receptorii tirozin-kinazei, cum ar fi EGF, bFGF, IGF-I. **Antagoniştii receptorului GH** ar putea determina o reducere de până la 75% a concentraţiei de IGF-I. **Anticorpii anti-receptor IGF-I** se leagă de domeniul de legare al receptorului IGF-I inhibând efectele mediate de acesta. Întrucât insulina şi IGF-II de asemenea se leagă de receptorul IGF-I, utilizarea anticorpilor permite şi inhibarea creşterii celulelor determinată de aceşti factori de creştere. Au fost sintetizaţi şi **analogi de IGF-I** care inhibă autofosforilarea receptorului IGF-I, determinând o scădere semnificativă a creşterii tumorale. **Proteinele de legare ale IGF** (IGFBP) pot modula biodisponibilitatea IGF, reprezentând astfel un posibil mijloc terapeutic. Asocierea acestor produse, cu mecanisme alternative, ar putea să le potenţeze acţiunea, crescând şansele de succes, toate aceste elemente constituind o promisiune pentru utilizarea în terapia neoplaziilor umane. (Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE, The effect of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth, *Endocrine Reviews*, 21, 3, 215-244)

Carmen Vulpoi

CANCERUL MAMAR LOCAL AVANSAT LA FEMEILE VÂRSTNICE

***E. Bild, **Elena Muşat, ** Dorina Hopulele, **Ş. Ghiorghiu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina de Oncologie-Radioterapie
**Clinica de Oncologie, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi.

LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER IN THE ELDERY (Abstract): The data concerning the influence of old age and locally advanced stages on breast cancer treatment and outcome are lacking or sparse. The authors reviewed treatment modalities in women over 65 years old with locally advanced breast cancer. The purpose of the study is to determine if differences in treatment modalities, clinical stage and pathological type influence the outcome. For patients with locally advanced disease but without over evidence of metastatic disease, radical surgical procedures should be attempted. Most study results confirm that loco-regional therapy and adjuvant chemohormonotherapy is feasible and safe even for older patients. **Key words:** BREAST CANCER, LOCALLY ADVANCED, CANCER IN ELDERY.

DEFINIŢIE - CADRUL NOSOLOGIC

În oncologie, termenul „local avansat" cuprinde un grup heterogen de pacienţi care include atât cazuri neglijate, cu creştere lentă, cât şi cazuri agresive. Stadializarea actuală pentru neoplasmul mamar local avansat (AJCC-UICC, 1997) cuprinde:

Stadiul IIIA: $T_0N_2M_0$; $T_1N_2M_0$; $T_2N_2M_0$; $T_3N_1M_0$

Stadiul IIIB: T_4, orice N, M_0 sau orice T, N_3, M_0 unde N_3 reprezintă metastaze în ganglionii mamari interni ipsilaterali.

TABEL I

Modificările AJCC pentru cancerul mamar local avansat

STADIUL	1983	1988, 1992
Std. III A	orice T, N_2 T_3, $N_{1,2,3}$	orice T, N_2 T_3, $N_{1,2}$
Std. III B	orice T, N_3 T_4	orice T, N_3 T_4, orice N

1983 - N_3 supraclavicular
1988 - N supraclavicular devine M_1

Stadiul II B uneori se include în grupul de cancere mamare local avansate (IOC-1999). Cancerul mamar local avansat neinflamator poate fi operabil (T_3N_1) sau inoperabil ($T_{4a,b,c}$, T_3, $N_{2,3}$) (Tabelul I).

CARACTERISTICI ALE ISTORIEI NATURALE

Debutul bolii are loc la nivelul epiteliului ductolobular. Celulele iniţiate trec succesiv prin fazele de promoţie şi progresie spre fenotipul malign. Modelele de diseminare includ în ordine istorică:

- Modelul Halstedian conform căruia invazia este predominant locoregională.
- Modelul Fisher conform căruia boala este diseminată de la început.
- Modelul „spectrum view", metastazarea având loc într-un anumit moment al creşterii şi progresiei.

Diagnosticul precoce prin screening şi tratamentul local ameliorează supravieţuirea în boala exclusiv localizată. În cancerul local avansat, la momentul diagnosticului, au avut loc deja 30-35 de timpi de dublare a volumului tumoral. După 20 de timpi de dublare (10^4-10^6 celule) există deja posibilitatea metastazării la distanţă. În cancerul local avansat există multiple clone celulare heterogene din punct de vedere al cineticii celulare şi al rezistenţei spontane la citostatice.

PROBLEME EPIDEMIOLOGICE

Este necesar a se diferenţia două tendinţe : A. Demografică ; B. Epidemiologică.

A. Tendinţa demografică este reprezentată de îmbătrânirea populaţiei (Tabelul II) :

TABEL II

Îmbătrânirea populaţiei în SUA (14)

Anul	Populaţie (%)
1900 (> 65ani)	4%
1990	13%
2030	22%
2050 (> 85ani)	5%

După SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results) NCI pentru 1990-1994, 60% din toate cancerele şi 69% din decesele prin cancer apar la persoanele peste 65 de ani. Cancerul mamar este al 3-lea ca frecvenţă (796.000 cazuri noi în 1990) şi reprezintă 21% din toate cazurile noi de cancer (16) şi a 5-a cauză de deces la femei (314.000 decese anual) reprezentând 14.1% din decese la femei (17).

B. Epidemiologic, riscul de apariţie şi deces prin cancer mamar creşte cu vârsta (Tabelul III). Între 1980-1985 incidenţa a crescut anual cu 3%. La 60 de ani, 17 din 1000 de femei pot dezvolta cancer în interval de 5 ani (19). Incidenţa specifică absolută pe vârste creşte în postmenopauză, deşi există un vârf („menopausal hook") la 50-54 de ani ; scăderea ratei de creştere pe curbele de incidenţă specifice vârstei sugerează că activitatea ovariană are un rol major (12). Rata incidenţei, ajustată pe vârste, pentru toate localizările continuă să scadă, peste jumătate din cazuri luate în evidenţă în 1995 sunt în stadiile I (23). Cancerul mamar rămâne la acelaşi nivel din 1990. În SUA incidenţa la femeile tinere este mai scăzută, în Europa incidenţa fiind de $67{,}35^{0}/_{00\,000}$ în vest şi de $49{,}51^{0}/_{00\,000}$ în sud. Rata de deces prin cancer mamar scade cu 1,8% pe an (între 1990-1996) la femeile albe şi tinere chiar dacă incidenţa este mai crescută comparativ cu celelalte rase în timp ce femeile de rasă neagră au o mortalitate crescut (7).

TABEL III

Posibilitatea de a apărea un cancer mamar în SUA 1994-1996 (SEER, 1973-1997)(25)

Naştere--39 ANI	40-49 ANI	60-79 ANI	Naştere--deces
0,43% (1 din 235)	4,06 (1 din 25)	6,88 (1 din 25)	12,56 (1 din 8)

În SUA, între 1968-1985, mortalitatea prin cancere „acute" la persoanele sub 55 de ani a scăzut cu 23%, în timp ce la persoanele peste 55 de ani a crescut cu 17% (8). În România rata de deces prin cancer mamar este de $15{,}7\ ^{0}/_{00\,00}$ între 1994-1997 (WHO, Databank). În România incidenţa neoplasmului mamar la 100.000 locuitori de sex feminin, în perioada 1981-1995, creşte de la 24,61 la 35,53 de cazuri noi. Mortalitatea a crescut de la $5{,}72^{0}/_{00\,00}$ în 1959 la $16{,}01^{0}/_{00\,00}$ în 1998, creşterea fiind de 180% şi mai importantă în mediul urban (18).

INFLUENŢA VÂRSTEI ASUPRA BIOLOGIEI CANCERULUI

1. Teoria erorii sau a leziunilor celulare : leziunile genomice informaţionale prin radicali liberi de oxigen sau glicozilare se acumulează în timp.
2. Teoria programării genetice : în toate celulele există un program genetic codat de gene ale senescenţei, uneori similare cu genele supresoare tumorale. Telomerele (partea terminală a cromozomilor) se scurtează progresiv, destabilizând cromozomii şi modificând durata de viaţă a celulelor somatice. Reactivarea telomerazei, enzima responsabilă pentru menţinerea lungimii telomerelor, a fost observată în neoplazii.

Mecanismele potenţiale prin care frecvenţa cancerului creşte o dată cu vârsta sunt (6) :

- Trecerea timpului favorizează procesul multistadial al transformării neoplazice de la displazia simplă la cea agravată, CIS şi cancer invaziv.
- Celulele îmbătrânite sunt mai susceptibile la transformare malignă pentru orice nivel de expunere la carcinogeni.
- Capacitatea de reparare a ADN-ului scade.
- Activarea şi amplificarea genică este accentuată la bătrâni.
- Genele supresoare tumorale pot fi alterate ca rezultat al leziunilor ADN de vârstă.
- Apariţia celulelor neoplazice „nemuritoare" prin scurtarea telomerelor şi activarea telomerazei
- Senescenţa imunologică şi reducerea supravegherii imune (pacienţii cu deficit imunologic prezintă mai frecvent limfoame, sarcoame Kaposi).

CARACTERELE SPECIALE ALE CANCERULUI MAMAR LA FEMEIA VÂRSTNICĂ

A. Istoria naturală a cancerului la vârstnici (8) observată de-a lungul timpului ridică următoarele întrebări :

- De ce vârstnicii au mai mult cancer ?
- Evoluţia este mai puţin agresivă (fenomenul este real la animalele de laborator şi se datorează îndeosebi unor factori endocrini, imunologici, de angiogeneză şi ambientali-nutriţionali) ?
- Tratamentul optim necesită o abordare diferită sau individualizare ?
- Terapia multimodală influenţează intervalul liber de boală, riscul de recidivă şi metastazare, supravieţuire şi calitatea vieţii ?
- De ce în practica clinică se utilizează terapii mai puţin agresive comparativ cu cele standardizate ?

Se pun în fond două mari probleme : este un diagnostic tardiv sau este o formă agresivă ?

B. Care este situaţia în cazul cancerului mamar local avansat la femeia vârstnică :

- 50% din cazuri apar la femeile de peste 65 ani în ţările slab dezvoltate şi 5-15% în SUA (20).
- Stadiile local avansate sau/şi metastatice apar îndeosebi prin lipsa screeningului în boala asimptomatică şi intervalul lung până la diagnostic, fapt datorat ignoranţei sau medicului.
- Evoluţia mai lentă îl poate include în bolile „cronice" însă există două opinii în ceea ce priveşte prognosticul : vârsta înaintată (21) sau grupa 45-49 ani (10) este un factor prognostic favorabil ?
- Factorii prognostici şi predictivi de răspuns, care reflectă agresivitatea sunt mai favorabili (Tabelul IV) : receptorii pozitivi, gradingul G1-2, infiltraţia monocitară mai scăzută (reacţia stromală limfocitară este mai mare înainte de 40 de ani şi anume de 36% faţă de 20% (8)
- Indice scăzut de timidină tritiată.

TABEL IV

Diferenţele biologice în cancerele mamare la femeile tinere comparativ cu cele vârstnice (2)

Caracteristici	< 65 ANI (%)	> 65 ANI (%)
RECEPTORI POZITIVI	55	81
GRADING 1-2	52	76
INDICE TIMIDINĂ TRITIATĂ	6.8	3.2
INFILTRAT MONOCITAR	22	8

PROBLEMELE CLINICE PRIVIND TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR LOCAL AVANSAT LA FEMEIA VÂRSTNICĂ

Sunt necesare la început : estimarea prognosticului, evaluarea şi prevenirea complicaţiilor şi îndeosebi asigurarea calităţii vieţii (QUALY).

1. Tratamentul adjuvant după mastectomie radicală/parţială.
   - rolul disecţiei ganglionilor axilari
   - valoarea chimioterapiei adjuvante
   - valoarea hormonoterapiei adjuvante
   - valoarea radioterapiei adjuvante
2. Tratamentul medical al cancerului mamar primar.
   - chimioterapie şi/sau hormonoterapie neoadjuvantă
   - rolul radioterapiei neoadjuvante sau cu intenţie paleativă
   - hormonoterapie iniţială ca alternativă la tratamentul primar
3. Aprecierea pacientului vârstnic după CGA (Comprehensive Geriatric Assesment) (9)
   - Comorbiditate
   - Statusul funcţional
   - Statusul nutriţional
   - Statusul cognitiv
   - Depresia
   - Suportul social

Scopul tratamentului este efectuarea unei terapii care să ofere cea mai mare posibilitate de control a bolii locoregionale dar şi o cooperare spaţială, deoarece metastazele oculte sunt prezente într-o mare proporţie. Terapia individualizată este optimă.

MODALITĂŢI TERAPEUTICE ALE CANCERULUI LOCAL AVANSAT LA FEMEIA VÂRSTNICĂ

CHIRURGIA

- Vârsta nu este o contraindicaţie
- Extensia procedeului depinde de extensia locoregională a bolii la momentul prezentării
- Complianţa pentru tratamentul QUART (chirurgie conservatoare şi radioterapie) este bună (5).

RADIOTERAPIA

- Este avantajoasă privind controlul locoregional reducând rata de recidivă la 5% faţă de 11-19% când se utilizează numai chimioterapia adjuvantă.
- Uneori este întreruptă, consumă timp, însă complicaţiile sunt diminuate prin terapia adjuvanţă.
- Se poate utiliza şi ca metodă neoadjuvantă.
- Radioterapia radicală poate controla boala în 30-40% din cazuri cu supravieţuire la 5 ani de 10- 30% însă complicaţiile pot fi severe (22).

CHIMIOTERAPIA

- În prezent standardul terapeutic este chimioterapia neoadjuvantă (3-4 cicluri, schema CE sau FEC) care facilitează tratamentul locoregional în 50% din cazurile tehnic inoperabile.
- Chimioterapia adjuvantă reduce rata de recidive dar mai puţin decât la femeile tinere (Tabelul V).
- Asocierea cu radioterapia adjuvantă este mai favorabilă, atât metastazele cât şi eşecurile locoregionale sunt mai scăzute în cazul asocierii.

1. Adaptarea chimioterapiei la femeia vârstnică (1):

Trebuie să se evalueze modificările fiziologice datorate vârstei: scăderea ratei de filtrare glomerulară, a fluxului sanguin hepatic şi a rezervei medulare, creşterea ponderei lipidelor la 15-30% cu scăderea apei intracelulare şi scăderea albuminei serice odată cu modificările SNC şi creşterea neurotoxicităţii.

Dozele se reduc în funcţie de tipul de toxicitate a citostaticului, anomaliile renale (clearence de creatinină), anomaliile hepatice (bilirubina serică). Tratamentul cu antracicline este posibil atunci când factorii de prognostic sunt nefavorabili şi nu există complicaţii cardiace.

2. Bolile concomitente pot influenţa negativ aplicarea tratamentului citotoxic şi/sau hormonal. După Aapro, pacientele în vârstă pot fi tratate cu un protocol asemănător cu cele tinere, exceptând chimioterapia foarte agresivă.

HORMONOTERAPIA

- Posibilitatea de a fi o alternativă la tratamentul primar în cazuri individualizate este redusă întrucât creşte puternic recurenţa locală (11).
- Efectul privind reducerea deceselor şi recidivelor este mai mare la femeile în vârstă comparativ cu cele tinere (Tabelul V).

TABEL V

Influenţa chimioterapiei şi hormonoterapiei adjuvante în reducerea deceselor şi recidivelor la bolnavele de diferite vârste în metaanalizele Oxford (2)

Vârsta (ani)	Tamoxifen		Chimioterapie	
	DFS (%)	**OS (%)**	**DFS (%)**	**OS (%)**
< 50	45	32	34	27
50-59	37	11	22	14
60-69	54	33	18	8
> 70	54	34	–	–

DFS (disease free survival) – supravieţuirea fără semne de boală ; OS (overall survival) – supravieţuirea generală.

Recomandările START aparţin Institutului European de Cancer şi sunt asemănătoare celor ale Institutului Naţional de Cancer (NCI) PDQ (Physician Data Query):

➢ **Stadiul IIIA operabil (T3N1M0)** necesită tratament multidisciplinar:

1. Tratamentul locoregional: mastectomia cu disecţie axilară este tratamentul standard urmată de iradierea postoperatorie a peretelui toracic şi ariile ganglionare (vârful axilei, fosa supraclaviculară şi ganglionii mamari interni). La pacientele cu risc mare de recidivă în funcţie de caracteristicile anatomopatologice, se efectuează tratament adjuvant.
2. Tratamentul sistemic neoadjuvant (chimio-, hormonoterapie) la paciente în vârstă cu tumori cu creştere lentă şi receptori pozitivi este posibil în cazuri individualizate, fiind urmat de tratament chirurgical conservator şi radioterapie (QUART).
3. Tratamentul sistemic adjuvant în postmenopauză: Hormonoterapia cu tamoxifen timp de 5 ani este standard la pacientele cu receptori pozitivi. În cazul receptorilor negativi se indică chimioterapia pentru 6 luni în cazuri individualizate. Hormonoterapia este tratamentul standard la pacientele în vârstă cu status necunoscut al receptorilor.

➢ **Stadiul IIIA şi IIIB inoperabil:**

1. Tratamentul standard pentru pacientele cu status de performanţă bun este chimioterapia neoadjuvantă sau hormonoterapia la pacientele în vârstă cu receptori pozitivi. După reducerea volumului, tratamentul local este individualizat (chirurgie radicală sau conservatoare, radioterapie radicală). În răspunsurile parţiale postchimioterapie se introduce radioterapie preoperatorie cu scopul de a facilita intervenţia chirurgicală atunci când există infiltraţia peretelui şi invazie axilară masivă. La cele care rămân inoperabile sau care nu beneficiază de tratament sistemic, radioterapia radicală este standard.
2. Tratamentul sistemic adjuvant în postmenopauză: la pacientele cu receptori pozitivi, după chimioterapie neoadjuvantă şi chirurgie, tratamentul cu tamoxifen timp de 5 ani este standard. În cazul receptorilor negativi este indicată chimioterapia adjuvantă timp de 6 luni. Utilizarea de antracicline în faza de inducţie nu este standard dar poate fi indicată. Asocierea chimio-hormonoterapie nu este utilă şi trebuie individualizată la pacientele cu receptori pozitivi. Pacientele în vârstă cu status al receptorilor necunoscut primesc tratament standard hormonal.

SUPRAVIEŢUIREA ÎN CANCERUL MAMAR LOCAL AVANSAT

Supravieţuirea la 5 ani în SUA la femeile albe (SEER, 1973-1996) a crescut constant

1974-1976	1980-1982	1989-1995
75% (p<0,05)	77%	86%

Supravieţuirea la 10 ani raportată de National Cancer Data Base este următoarea : Stadiul II : 66% ; Stadiul III : 36% ; Stadiul IV: 7%. Supravieţuirea relativă la 5 ani în SUA este de 84% (17) iar Eurocare raportează un procent de 67% (53-63%) (3) (Tabelul VI, tabelul VII).

TABELUL VI

Supravieţuirea relativă la 5 ani pe rase şi stadii (%), 1989-1995

	Rasă albă	Rasă neagră
TOATE STADIILE	86	71
LOCALIZAT	97	89
REGIONAL	78	63
METASTAZAT	22	14

TABELUL VII

Distribuţia pe stadii (%) în perioada 1989-1995

	Rasă albă	Rasă neagră
LOCALIZAT	63	51
REGIONAL	29	35
METASTAZAT	6	9

Pentru stadiul III, supravieţuirea la 5 ani (istorică) era de 40-43% (21% pentru N pozitivi şi 50% pentru N negativi), crescând la 50-75% prin tratamente asociate (20)

La femeile vârstnice, în Balcani, Markopoulos raportează o supravieţuire la 5 ani în stadiul III de 48,3% (28,6% pentru N pozitivi şi 68% pentru N negativi). Budisic raportează o supravieţuire la 5 ani de 54% în stadiul III.

Datorită vârstei, unor paciente li se indică un tratament mai redus decât cel standard, totusi vârsta nu trebuie să împiedice efectuarea unui tratament multimodal corect. Strategii viitoare în cancerul local avansat sunt : noi agenţi terapeutici biologici ca anticorpi monoclonali specifici anti-factori de creştere sau receptori ai factorilor de creştere (de exemplu anticorpi anti Her 2-neu deja intrat în practica clinică), inhibitori de angiogeneză sau factori de stimulare ai apoptozei în celulele tumorale, tratamente biologice individualizate. Sunt necesare, de asemeni, studii clinice aprofundate prospective, randomizate, multinaţionale şi globalizarea datelor prin creşterea calităţii acestora la nivel naţional.

BIBLIOGRAFIE

1. Aapro M.S., Using Citotoxic Chemotherapy Agents in the Elderly, in *ASCO Educational Book*, 1999, 341-345.
2. Balducci L., Special Problems in Cancer Management in Older individuals, in *ASCO Educational Book* 1999, 346-352.
3. Berrino I. et al, Survival of Cancer Patients in Europe : The Eurocare Study, Lyon, France, *IARC Scientific Publ*, 1995, 132.
4. Budisiç Z., Padolski P., Martinovic I. et al, Management of breast cancer patients older than 65 years, in *OEC Conference Cancer in the elderly*, 10-12 mai 1996, 32.
5. Cerrotta A., Lozza L., Kenda R. et al, Current Controversis in the therapeutic approach to early brast cancer in the elderly, *Rays* 1997, 22 (1 suppl), 66-68.
6. Cohen H.J., Cancer and Aging : overview in *ASCO Educational Book* 34th Annual Meeting Spring, Alexandria V.A., Perry M.C., Whippen D., Harrington R. (Eds), 1998, 223-226.
7. Dignam D.J., Differences in Breast Cancer Progresis Among African-American and Caucasian Women, *Cancer J Clin*, 2000, 50, 1, 50-64.
8. Erschler W.B., The influence of host age on cancer biology, in *ASCO Educational Book*, 1992, 250.
9. Exterman M., Assessment of the Older Cancer Patient, in *ASCO Educational Book*, 1999, 353-360.
10. Fischer B. et al, The breast, in *Cancer Medicine*, Holland J.F. et al., Third Ed, Lea&Fabinger, 1993.
11. Gazet J.C., Markopoulos C., Ford H.T. et al, Prospective randomized trial of tamoxifen vs. surgery in elderly patients with breast cancer, *Lancet*, I, 1988, 679-81.

12. Harris J.R., Morrow M., Norton L., Malignant Tumors of the Breast Cancer, in *Principles & Practice of Oncology* 5th Ed, De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (Eds), Lippincott 1997, 1585-1595.
13. Henderson C., Breast Cancer, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th Ed International Ed, 1991, 1613.
14. Kennedy B.J., Aging and Cancer, in *ASCO Educational Book*, 1992, 250.
15. Markopoulos C., Goga H., Sampalis F. et al, Breast Cancer, in *The Elderly OECI Conference Cancer in The Eldery*, 10-12 May 1996,50.
16. Moore A.A., Reuben D.B., Geriatric Assessment in Oncology, in *ASCO Educational Book*, 1998, 234-240.
17. Parkin M., Pisani P., Ferlay J., Global Cancer Statistic, *Cancer J Clin*, 1999, 49, 1, 33-64.
18. Roman V., Georgescu M., Aspecte din dinamica mortalităţii cancerului în România (1959-1998), Congr. Nat. de Oncol, Bucureşti, 14-16 oct 1999.
19. Silva E.O., Zurrida S. (Eds.), *Breast cancer : A Guide for Follows*, Elselvier, 1999.
20. Smith G., Management of locally advanced breast carcinoma, in *Current Radiation Oncology*, vol. 3, Tobias J.S., P.R.M. Thomas (Eds), Arnold Univ. Press, 1998, 202-217.
21. Veronesi U. et al, *Cancer of Breast in Surgical Oncology*, Springer, 1989, 827-878.
22. Wilson J.F., The Breast, in *Moss Radiation Oncology*, Cox J D (Ed)-Seventh, Ed. Mosby, 1994, 355-404.
23. Woolam G.L., Cancer Statistics, 2000 : A Benchmark for the New Century, *Cancer J Clin*, 1999, 49 : 1, 33-64.
24. * * *, Mortality Database 1994-1997, WHO, 1999.
25. * * *, SEER, 1973-1996, NCI, DEVCAN Software, *Cancer J Clin*, 2000, 50 : 1, 7-33.

NOUTATE

O NOUĂ METODĂ DE TERAPIE A TUMORILOR CEREBRALE LA COPIL

Un anunţ al agenţiei Reuters Health din ianuarie 2001 relata iniţierea în Australia (Prince of Wales Hospital) a unei noi metode de radioterapie numită IMRT (Stereotactic Intensity Modulated Radiation Therapy). Dr. Robert Smee a precizat că metoda constă într-un fascicul de raze X de intensitate mare şi focalizare extrem de precisă pe masa tumorală, minimizând riscul lezării celulelor din vecinătate, reducând astfel riscul tulburărilor ulterioare în dezvoltarea intelectuală, precum şi leziunile nervului optic şi ale glandei pituitare. Tehnologia este concepută în asociaţie cu New South Wales University şi Siemens Medical Solutions, folosind ghidaj MRI şi soft pentru reconstruirea tridimensională a tumorii, reuşind astfel iradierea extrem de precisă a celulelor tumorale. Dacă succesul va fi cel aşteptat, se speră extinderea pentru prima dată a radioterapiei high-dose la copii sub vârsta de 4 ani. (Melbourne, Reuters Health, *Australian Oncologists Will Treat PediatricBrain Tumors With Novel Radition Therapy* ian 2001).

Robert Müller

NOUTĂŢI

IMPACTUL TELEFONIEI MOBILE ÎN ETIOLOGIA CANCERULUI

Utilizarea telefoanelor celulare este foarte larg răspândită în populaţie fiind unul din cele mai folosite mijloace de comunicaţie. Câteva studii au elaborat dovezi plauzibile în demonstrarea influenţei undelor de radiofrecvenţă în dezvoltarea cancerelor, dar până în prezent nici un studiu pe oameni nu a dovedit implicarea acestora clară şi evidentă ca agent etiologic. La începutul acestui an au fost comunicate rezultatele celui mai mare studiu efectuat în Danemarca (Johnasen şi colab.) pe 420 000 de subiecţi care folosesc telefonia mobilă, pe o perioadă de 13 ani (intre 1987-1995). Studiul a comparat incidenţa cancerului în populaţia care foloseşte telefonia mobilă (în special neoplaziile sistemului nervos, leucemiile şi tumorile glandelor salivare) faţă de populaţia generală. Rezultatele nu au arătat o creştere a cancerelor menţionate la populaţia ce foloseşte telefonia mobilă şi nici o variaţie în funcţie de vârstă, timpul de folosire a telefonului celular sau tipul de telefon. Acest studiu aduce o clarificare importantă în controversata problemă a rolului radiaţiilor non-ionizante în dezvoltarea cancerului. *Journal of National Cancer Institute*, 2001, vol. 93, nr. 3.

Lucian Miron

INFLUENŢA RALOXIFENULUI ASUPRA DENSITĂŢII MAMARE EXAMINATE MAMOGRAFIC

Raloxifenul este un nou modulator selectiv al receptorilor de estrogen folosit în prevenţia şi tratarea osteoporozei în postmenopauză; fazele preliminarii ale multor studiilor arată şi o reducere a incidenţei cancerului de sân. Nu se ştie dacă Raloxifenul influenţează densitatea mamară şi implicit aspectul mamografic fiind astfel posibilă asocierea cu creşterea riscului de cancer mamar. Freedman şi colab. au evaluat modificările de densitate la 168 de femei sănătoase în postmenopauză care au primit medicaţie placebo, Raloxifen sau estrogeni conjugaţi. După încheierea studiului la 2 ani, autorii au observat că densitatea mamografică a sânului a fost mai mare la pacientele din grupul cu estrogeni decât în cel cu Raloxifen sau placebo. La pacientele din grupul cu Raloxifen şi placebo s-a observat o scădere a densităţii mamare. Autorii au concluzionat că Raloxifenul nu creşte densitatea mamară şi nu interferă cu detecţiă precoce mamografică a cancerului de sân. *Journal of National Cancer Institute*, 2001, 93, 1:1.

Ligia Ciornea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

ACTUALITĂŢI ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ DIN CIROZA HEPATICĂ

Cristina Cijevschi Prelipcean
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

PORTAL HYPERTENSION IN LIVER CIRRHOSIS (Abstract): Portal hypertension is a dramatic complication in liver cirrhosis by efraction of the varices localized more frequently in the esophagus. It has been an actual subject due to physiopathological research (endotelin system, nitric system etc), diagnosis (echoendoscopy, color Doppler), and therapeutically progress. Propranolol, available at a low cost, is efficient and unanimously accepted in the prophylactic treatment of medium and large varices which have never bled as well as in the hemorrhage due to variceal efraction which stopped therapeutically or spontaneously. This drug diminishes the risk of rebleeding. Besides the pharmacological treatment, terlipresine, octreotid, sclerotherapy and bandlegation are used in active hemorrhage due to variceal efraction. If this fails other methods for haemostasis are used: portosystemic transjugular shunt, mechanical tamponade, selective surgery and ideally hepatic transplant. Except for the hepatic transplant, none of the mentioned methods can improve the rate of survival in-patients, which depends on the state of the hepatic failure. **Key words**: PORTAL HYPERTENSION, LIVER CIRRHOSIS, ECHOENDOSCOPY.

Ciroza reprezintă stadiul final al oricărei boli cronice hepatice în care hipertensiunea portală (HTP) este una dintre cele mai importante complicaţii.

Progresele în fiziopatologia şi tratamentul HTP sunt extrem de rapide şi importante.

DEFINIŢIE

HTP: creşteri patologice ale presiunii în sistemul venos portal (N= 5-10 mmHg) peste 10 mm Hg. Sunt 3 legi matematice: Ohm, Poisseuille şi Laplace, care pun în ecuaţie HTP şi factorul care determină ruperea varicelor esofagiene:

Legea lui Ohm: $\Delta P = Q \text{ x } R$; ΔP = gradientul de presiune portal; Q = debitul; R = rezistenţa vasculară în sistemul venos portal. Rezistenţa, la rândul ei depinde conform **legii lui Poisseuille** de următorii factori: R = 8 x coeficientul de vâscozitate x lungimea vasului/ raza vasului ^{4} x Π. Factorul care determină ruptura varicelor esofagiene este de fapt tensiunea din peretele variceal exprimată prin **legea lui Laplace**: $T = (TP_1 - TP_2) \text{ x } r \text{ x } w^{-1}$; T = tensiunea în peretele variceal; $TP_1 - TP_2$ = presiunea transmurală adică diferenţa între presiunea vasculară intraluminală şi presiunea esofagiană luminală; r = raza vasului; w = grosimea peretelui vasului.

Severitatea hemoragiei, de care depinde succesul metodelor terapeutice de hemostază farmacologică şi/sau endoscopică, este dată de suprafaţa variceală ruptă şi poate fi pusă la rândul ei în ecuaţie:

$$\text{severitatea hemoragiei} = \frac{[(TP1 - TP2)] \times \text{suprafaţa variceală ruptă}}{\text{vâscozitatea sanguină}}$$

ETIOLOGIE

HTP prin ciroza hepatică: alcoolul, infecţia virală B ± D, infecţia virală C, hemocromatoza, hepatitele autoimmune, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă, boala Wilson, deficitul de α_1 antitripsină, tromboza venelor hepatice.

ACTUALITĂŢI ÎN FIZIOPATOLOGIA HTP : sistemul oxidului nitric şi al endotelinei.

În HTP din ciroza hepatică creşte rezistenţa vasculară intrahepatică asociată cu hiperkinezia circulaţiei splanhnice, adică cu creşterea debitului în teritoriul venei porte şi vasodilataţie arterială. În prezent, în aceste anomalii hemodinamice, care contribuie la menţinerea şi accentuarea hipertensiunii portale un rol important îl au *sistemul oxidului nitric şi al endotelinei*.

OXIDUL NITRIC (NO)

- 1992 molecula anului ; 1998 – propus pentru premiul Nobel în fiziologie ;
- este produs de celulele endoteliului vascular plecând de la L arginină ;
- în prezent, este cel mai important „fine turner" al tonusului vascular ;
- scleroza / fibroza hepatică se însoţeşte de disfuncţia endoteliului sinuisoidal şi deficit de producţie de NO la nivelul microcirculaţiei intrahepatice (14) ;
- în schimb producţia de NO în circulaţia splanhnică este crescută ;
- în faţa acestui proces contrar de sinteză a NO între vascularizaţia intrahepatică şi splanhnică s-a propus ca mecanism iniţial pentru hiperproducţia splanhnică de NO deficitul acestuia în microcirculaţia hepatică (9) ;
- disfuncţia endoteliului sinusoidal şi deficitul microvascular intrahepatic ar putea reprezenta un semnal trigger pentru sinteza în exces a NO în teritoriul vascular splanhnic care să încerce să suplinească deficitul de oxid nitric din ficat, determinând în felul acesta vasodilataţie splanhnică şi creşterea fluxului portal, care menţin şi accentuează HTP prin creşterea debitului în teritoriul venei porte şi vasodilataţie arterială (WIEST şi GROSMANN, 1999).

SISTEMUL ENDOTELINEI

- În ciroza hepatică creşterea rezistenţei vasculare intrahepatice este datorată alterării arhitecturii hepatice, în particular diminuării spaţiului vascular.
- rezistenţa vasculară poate fi modelată de către substanţe vasoactive şi în particular de endotelina 1, peptid vasoconstrictor puternic format din 21 aminoacizi cu rol multifuncţional în diferite ţesuturi, inclusiv în ficat (16).
- locul principal de acţiune al endotelinei 1 la nivelul circulaţiei hepatice nu este încă cunoscut iar receptorii de suprafaţă pentru endotelina 1 se găsesc la nivelul celulelor stelate (9,11).
- în ciroză, celulele stelate suferă transformare miofibroblastică care le face asemănătoare celulelor musculare striate. Altfel spus, aceste celule se pot contracta ca răspuns la un semnal vasoconstrictor şi pot creşte rezistenţa vasculară intrahepatică.
- dacă endotelina 1 este implicată în creşterea rezistenţei vasculare intrahepatice în ficatul cirotic, folosirea antagoniştilor receptorilor de endotelină 1 ar putea reprezenta o cale de tratament farmacologic în HTP (DIDIER LEBREC, R.MOREAU).

DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PORTALE

I. Clinic (5)

1. *Circulaţia colaterală abdominală* portocavă (apare imediat ce s-a instalat HTP) ;
2. *Splenomegalia moderată*, nedureroasă, este cea mai frecventă descoperire echografică ;
3. *Ascita* - este complicaţie tardivă în ciroza hepatică. Asociază retenţia hidrosalină - datorată atât insuficienţei hepatice cât şi hipertensiunii portale ;
4. *Encefalopatia hepatică* – în ciroza hepatică este martor tardiv al HTP ;
5. *Alte manifestări clinice* : tahicardie, creşterea debitului cardiac, hipertensiune în teritoriul arterial pulmonar (30% din bolnavi cu HTP).

II. *Diagnostic paraclinic în HTP.*

1. Endoscopia digestivă superioară

- Metoda confirmă existenţa HTP prin evidenţierea *varicelor esofagiene* şi cuantifică mărimea lor ;
- evaluează parametrii legaţi de sângerarea prin varice esofagiene ;
- rol terapeutic în sângerarea varicelor esofagiene (ligatură sau scleroterapie).

The Japanese Research Society for Portal Hypertension a introdus analiza endoscopică a varicelor esofagiene. Aceasta foloseşte un număr mare de caracteristici endoscopice (mărimea, extensia longitudinală, culoarea peretelui variceal, prezenţa spoturilor roşii, prezenţa esofagitei).

A. Culoarea roşie : spoturi roşii (de intensitate variabilă de la +1 la +3) ; cherry spots ; hematocystic spots ; roşu difuz variceal ;

B. Culoarea de bază (fundamentală) : albă, albastră ;

C. Mărimea varicelor : varice mici, drepte evidenţiate prin manevra Valsalva ; varice largi care ocupă 1/4 din lumenul esofagian ; varice mari, care ocupă 1/2 din lumenul esofagian ; varice cu aspect pseudotumoral care ocupă 3/4 din lumenul esofagian ;

D. Extensia longitudinală : partea inferioară a esofagului ; 1/2 din esofag (până la bifurcaţia traheei) ; mai mult de 1/3 după bifurcaţia traheei.

E. Factori adjuvanţi - *prezenţa eroziunilor.*

Corelaţia între aspectul endoscopic al varicelor şi riscul de sângerare a fost interpretat de Beppu et al, folosind clasificarea japoneză şi au găsit 6 variabile din această clasificare (forma, culoarea de bază, intensitatea 1-3 a spoturilor roşii cherry sau hematocystice alături de esofagită) care au putere discriminatorie ca factori predictivi între varicele care vor sângera şi cele care nu vor sângera. Aceste variabile sunt folosite pentru determinarea riscului de sângerare prin efracţia varicelor esofagiene.

Varicele gastrice : se dezvoltă în principal la cardia şi marea tuberozitate. Prevalenţa lor în momentul diagnosticului este de 20% ; sunt frecvent asociate cu cele esofagiene dar pot fi şi izolate ;

În cazuri dubitative pot fi evidenţiate prin echoendoscopie.

Gastropatia congestivă prin HTP (McCORMACK) are 2 aspecte endoscopice :

- gastropatia moderată cu aspect fin mozaicat ;
- gastropatie severă în care acest aspect mozaicat este însoţit de "cherry red spots" leziuni hemoragice difuze ;
- este legată în mai mică măsură de gradul HTP cât de gradul insuficienţei hepatice.

Varicele ectopice : 1-3% în ciroza hepatică ; localizate pe traiect intestinal (duoden, colon, rect) ; peritoneu ; viscere (vezică biliară, urinară, vagin) ; pe traiectul cicatricilor chirurgicale.

Colopatia portală : entitate endoscopică descrisă recent care asociază macule roşii de 10 mm + plaje eritematoase + telangectazii + angioame stelate ; aspectul endoscopic obişnuit este intermediar între angiodisplazie şi angiomul stelat ; nu are sediu de elecţie la nivelul cadrului colic ; apare la 20-50% din cirozele hepatice fără legătură cu gradul insuficienţei hepatice.

2. Diagnosticul hemodinamic : gradientul minim presional necesar apariţiei HTP este de 12 mmHg, care este şi cel necesar dar nu determinant pentru efracţia varicelor esofagiene ; tensiunea intramurală din peretele variceal $\Delta T = (TP_1 - TP_2)$ x r x w^{-1} ; factorii favorizanţi pentru efracţia variceală sunt grosimea redusă a peretelui şi lipsa ţesuturilor de susţinere ; factorul principal care influenţează severitatea hemoragiei este suprafaţa variceală ruptă.
3. Diagnosticul echografic de evaluare al HTP : creşterea calibrului vaselor portale în expir ; diminuarea răspunsului vaselor portale la respiraţie ; evidenţierea şi ectazia venei ombilicale ; evidenţierea şi ectazia venei gastrice stângi sau a venelor gastrice scurte sau a ambelor ; echografia Doppler pune în evidenţă permeabilitatea şi debitul sanguin al venei porte.

4. Endosonografia: are rol în evaluarea hipertensiunii portale şi a varicelor esogastrice; atestă relaţia directă care există între mărimea varicelor esofagiene şi gastrice, recurenţa lor şi resângerarea după tratament endoscopic.
5. Alte explorări diagnostice: CT, dacă echografia nu se poate face sau oferă date neconcludente; rezonanţa magnetică nucleară permite studiul vaselor (venă portă, şunturi portocave, debitul în azygos, adică debitul circulator venos colateral superior); metodele angiografice sunt puţin utilizate în diagnosticul HTP.

COMPLICAŢIILE HTP: varicele esofagiene şi sângerarea variceală.

Tratamentul hemoragiei variceale are 3 aspecte: profilaxia primară; tratamentul hemoragiei active variceale; profilaxia resângerării.

A. *Profilaxia primară*

Substanţele folosite în tratamentul cronic de reducere a HTP trebuie să îndeplinească următoarele condiţii: timp de înjumătăţire prelungit; să reducă presiunea portală; să scadă presiunea în peretele variceal.

1. *Blocanţi neselectivi* $\beta1, \beta2$

Propranololul: este blocantul neselectiv folosit în prevenirea primului episod hemoragic, la bolnavii cu ciroză hepatică; reduce presiunea venoasă portală prin diminuarea circulaţiei splanhnice; este eficient în doze care scad cu 25% frecvenţa cardiacă faţă de nivelul de bază; dozele variază între 40-300 mg/zi.

Studiile din literatura de specialitate au arătat (6): betablocantii scad semnificativ incidenţa sângerării iniţiale, procentual în jur de 30%, la bolnavii cu ciroză hepatică şi varice esofagiene; diminuă riscul sângerării prin varice gastrice şi gastropatie congestivă prin HTP; sângerările letale sunt mai rare în loturile tratate cu betablocanţi comparativ cu cele la care s-a administrat placebo; limitarea folosirii betablocanţilor non selectivi este datorată: efectelor secundare care apar în proporţie de 30-40% complianţei scăzute a pacientului sau faptului că nu a fost ales, ca toleranţă, cel mai bun betablocant.

2. *Scleroterapia endoscopică* nu este recomandată în profilaxia primară a sîngerării prin varice esofagiene.

3. *Ligatura varicelor esofagiene*, este metodă endoscopică care poate fi folosită în profilaxia primară, dar atât ligatura variceală cât şi terapia farmacologică nu influenţează supravieţuirea în timp a pacientilor cu ciroză hepatică (13).

CONCLUZII

Pacienţii cu risc de sângerare prin varice esofagiene vor primi betablocanţi non selectivi iar ligatura endoscopică este rezervată numai cazurilor cu contraindicaţii sau intoleranţă la terapia farmacologică (9).

Sunt studii cu multiple substanţe farmacologice care singure sau combinate reduc de manieră permanentă hipertensiunea din sistemul port. Aceste studii au fost făcute pe loturi mici de bolnavi şi necesită în continuare cercetarea efectului benefic pentru a putea fi recomandate. Nu au arătat un efect benefic comparativ cu propranololul: propranolol + isosorbid 5 mononitrat; propranolol + spironolactonă + nitrovasodilatator + diuretic; betablocant + nitrovasodilatator + diuretic; betablocant + blocanţi ai receptorilor serotoninic + diuretice.

RECOMANDĂRI PRACTICE (1)

Pacienţii cu ciroză hepatică fără varice esofagiene vor fi urmăriţi la 2 ani pentru decelarea varicelor esofagiene; pacienţii fără varice esofagiene nu vor primi tratament farmacologic pentru prevenirea apariţiei varicelor; pacienţii cu varice mici vor fi urmăriţi anual pentru decelarea măririi varicelor.

În prezent, în ciroza hepatică cu varice de grad mic nu se recomandă tratament de prevenire a sângerării variceale, deoarece riscul efracţiei variceale, în aceste cazuri, este redus: pacienţii cu varice medii şi mari vor fi trataţi cu betablocanţi nonselectivi, fie că au sau nu ascită (rezultate mai bune se obţin la cei fără ascită); nu există studii în literatură de specialitate care să demonstreze convingător superioritatea asocierii propranololului cu isosorbid mononitrat; pacienţii cu varice de grad mediu şi mare cu contraindicaţii la tratament cu propranolol vor primi isosorbid mononitrat; pacienţii peste 50 de ani vor fi strict monitorizaţi pentru funcţia hepatică şi renală.

B. *Tratamentul hemoragiei active* prin efracţie variceală. Sunt două etape de tratament (15):

I. tratament de primă linie: tratament farmacologic şi endoscopic (ligatura varicelor esofagiene şi scleroterapia)
II. tratament de a doua linie care este indicat după ce se constată eşecul terapiei endoscopice (încercată de cel puţin două ori) se adresează bolnavilor gravi şi cuprinde:
    - şuntul portosistemic transjugular
    - tamponada mecanică
    - chirurgia electivă
    - transplantul hepatic

Studiile din literatura de specialitate au demonstrat până în prezent (2,8,17): terapia farmacologică (terlipresină, octreotid) are aceeaşi eficienţă cu scleroterapia endoscopică în hemoragia digestivă activă prin efracţie variceală; scleroterapia + somatostatina are efect sinergic, mai bun comparativ cu administrarea numai a somatostatinei în controlul hemoragiei active prin efracţie variceală fără a îmbunătăţi supravieţuirea la 6 săptămâni, care a fost aceeaşi; în hemoragia activă prin efracţie variceală administrarea pe termen scurt a antibioticelor nu numai că reduce infecţia dar *este asociată cu scăderea ratei mortalităţii* şi devine astfel terapie standard (3); terapia endoscopică nu este recomandată pentru varicele fundice sângerânde unde se recomandă obliterarea retrogradă endoscopică cu sonda cu balonaş.

CONCLUZII

Tratamentul farmacologic trebuie instituit imediat ce avem suspiciunea clinică de sângerare prin varice, chiar înaintea confirmării endoscopice; terlipresina sau somatostatina sunt recomandate de primă intenţie; dacă se foloseşte vasopresina trebuie asociată cu nitroglicerina; ligatura variceală sau scleroterapia sunt metode terapeutice endoscopice de primă linie alături de metodele farmacologice.

C. *Prevenirea recurenţei hemoragice* se face prin terapia farmacologică (betablocanţi 1980) şi/sau terapia endoscopică (ligatura, scleroterapia, scleroligation şi TIPS) (10)

Studiile din literatura de specialitate au arătat următoarele (4,10): *ligatura variceală* este superioară *scleroterapiei*:

- *pe termen scurt*, cu următoarele argumente: scade mortalitatea; numărul complicaţiilor este mult mai mic; eradicarea varicelor se face într-un număr mai mic de şedinţe comparativ cu scleroterapia;
- *pe termen lung*, frecvenţa reapariţiei varicelor este mai ridicată comparativ cu scleroterapia. Combinarea ligaturii endoscopice (pentru varicele mari) cu scleroterapia (pentru varicele mici) cunsocute sub denumirea de *„scleroligation"* nu aduce nici un beneficiu comparativ cu „band ligation"; raportul cost/eficienţă al celor două metode endoscopice este uşor mai mic pentru ligatura endoscopică variceală prin complicaţiile mult mai puţine comparativ cu scleroterapia endoscopică (în special dilatarea stenozelor)

TIPS (4,12) comparat cu 11 trialuri din literatura de specialitate (5 cu scleroterapie endoscopic; 3 scleroterapie + propranolol; 3 numai cu ligaturi de varice) a determinat următoarele concluzii: TIPS reduce frecvenţa resîngerării, creşte frecvenţa encefalopatiei cornice, pot apare disfuncţii ale şuntului.

Raportul *cost-beneficiu* la 18 luni arată: costul mare al TIPS-ului fără a micşora numărul zilelor de spitalizare.

În prezent TIPS are rol secundar în prevenirea recurenţei hemoragice prin varice esofagiene.

RECOMANDĂRI PRACTICE (2,15)

Pacienţii care supravieţuiesc unei sângerări prin varice esofagiene vor fi trataţi cu blocanţi neselectivi dacă anterior nu au fost trataţi. Cei care au intoleranţă sau contraindicaţii la betablocanţi vor fi trataţi endoscopic (ligatura endoscopică pe termen scurt este superioară scleroterapiei endoscopice) ; monitorizarea efectelor hemodinamice ale betablocanţilor ; dacă reducerea gradientului presional portal nu se obţine se asociază isosorbid mononitrat ; asocierea betablocanţilor cu scleroterapia endoscopică sau ligatura endoscopică poate fi folosită numai dacă tratamentul farmacologic a eşuat ; pacienţii cu sângerări repatate şi severe la care tratamentul cu betablocanţi şi isosorbit mononitrat şi/sau terapie endoscopică a eşuat, pot fi consideraţi candidaţi pentru TIPS, mai ales în condiţiile în care urmează să beneficieze de şunt chirurgical sau ideal, de transplant hepatic.

BIBLIOGRAFIE

1. D'Amico G., Pagliaro L., Pharmachological Treatment of Portal Hypertension : An Evidence - Based Approach, *Seminars in Liver Disease*, 1999, 19, 4, 475-495.
2. Avgerinos A., Neves F., Optimal Management of Bleeding Oesophageal Varices : The Role of Pharmacotherapy, *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33, suppl. 226.
3. Bernard B., Grange J.D. et al., Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infectios in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding : a meta analysis, *Hepatology*, 1999, 29, 1655-61.
4. Burroughs A.K. et al., Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, *Seminars in Liver Diseases*, 1999, 19, 4, 457-473.
5. Burroughs A.K., Bosh J., Clinical manifestations and management of bleeding episods in cirrhotics, in *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Oxford University Press, 1991, 1, 408-425.
6. Burroughs A.K., Patch D., Primary prevention of bleeding from esophageal varices, *N Engl J Med*, 1999, 340, 988-993.
7. De Franchis R. et al., Endoscopic Treatments for Portal Hypertension, *Seminars in Liver Disease*, 1999, 19, 4, 439-445.
8. De Franchis R. et al., Endoscopic treatments for portal hypertension, in *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, 1997, II, 289-309.
9. Garcia-Tsao G., Portal hypertension, *Current Opinion in Gastroenterology*, 2000, 16, 282-289.
10. Lo G.H., Lai K.H. et al., Emergency banding ligation vs sclerotherapy for control of active bleeding from esophageal varices, *Hepatol*, 1997, 25, 1101-1104.
11. Rockey D., The cellular pathogenensis of portal hypertension : Stellate cells contractility, endotelin and nitric oxide, *Hepatol*, 1997, 25, 2-5.
12. Rössle M., Deilbert F., Haag K. et al., Randomised trial of transjugular-intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding, *Lancet*, 1997, 349, 1043-1049.
13. Sarin S.Ķ., Lamba G. et al., Comparation of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding, *N Engl J Med*, 1999, 340, 988-993.
14. Sieber C., Sumanovschi L. et al., Increased role of nitric oxide angiogenesis in chronic portal hypertensive rats, *Hepatol*, 1999, 29, 1044-1049.
15. Sogni Ph., Traitement des hemorragies digestives chez les malades atteints de cirrhose, *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, 24, 97-103.
16. Vane J.R., Anggard E.E. et al., Regulatory functions of the vascular endotelium, *N Engl J Med*, 1990, 323, 27-36.
17. Villanueva C., Ortiz J. et al., Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding : a prospective randomized trial, *Hepatol*, 1999, 30, 384-389.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

MODALITĂŢI ACTUALE DE SEPARARE PRIN TEHNICI MAGNETICE A COMPUŞILOR BIOLOGIC ACTIVI, CELULELOR ŞI AGENŢILOR PATOGENI

Gh. Iacob*, O. Bredeţean, Al.D. Ciochină***,**
*Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică Tehnică - IFT Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
**Disciplina de Farmacologie
Facultatea de Bioinginerie Medicală
***Disciplina de Fiziologie

ACTUAL MODALITIES OF SEPARATION BY MAGNETIC METHODS OF ACTIVE BIOLOGICAL COMPOUNDS, CELLS AND PATHOGENIC AGENTS (Abstract). The paper presents an overview on magnetic techniques of bio-processing and some of their possible applications. These techniques are in fact direct, or more frequently, indirect magnetic means for separation of particulate substances. A brief presentation of direct and of the most important indirect methods (magnetic carrier and magnetic fluids technologies) is made. There are shown some of the possible applications of magnetic bio-processing in bio-technology and medicine : active biological compounds fixation, isolation and modification, cells and cells organels separation, removal of xenobiotics, immuno-magnetic testing, pathogen microbes identification. **Key words** : MAGNETIC CARRIER, BIOTECHNOLOGY, MAGNETIC SEPARATION, BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS

Un scop major în biotehnologie este căutarea unor noi modalităţi de separare capabile să prelucreze diverse medii lichide în care este prezentă materie particulată. În acest context tehnicile de separare magnetică reprezintă un mijloc important de lărgire şi de completare a metodelor utilizate astăzi.

Ca proces fizic, separarea magnetică se bazează pe fenomenele şi pe proprietăţile magnetice ale substanţelor. Factorul esenţial în cazul acestui procedeu de separare este forţa magnetică F_M, care acţionează în mod diferit asupra componentelor unui amestec. Particulele alcatuite în totalitate sau parţial din substanţe cu proprietăţi para-, fero sau ferimagnetice „simt” câmpul magnetic, prin forţa F_M ce se exercită asupra lor, spre deosebire de cele compuse din substanţe nemagnetice (diamagnetice) care în mod obişnuit sunt insensibile la câmpul aplicat (18).

Un loc important în cadrul metodelor utilizate în medicină şi în biologie îl ocupă separarea în gradient înalt de câmp magnetic (HGMS). Tehnica HGMS permite procesarea magnetică a componentelor cu dimensiuni micrometrice şi în situaţii particulare chiar cu dimensiuni nanometrice (11, 12).

Se disting două tipuri de separare magnetică, directă şi indirectă (10).

În primul caz, elementele ce trebuie separaţe au proprietăţi magnetice intrinseci. Există numai câteva astfel de exemple în sfera ştiinţelor biologice : *eritrocitele,* ce conţin concentraţii de hemoglobină paramagnetică şi unele *bacterii „magnetice”* capabile să sintetizeze intracelular magnetozomi - mici particule de Fe_3O_4 (fig. 1a). Concentrarea eritrocitelor în scopul obţinerii de masă eritrocitară este un exemplu de aplicare a metodei directe de separare (4).

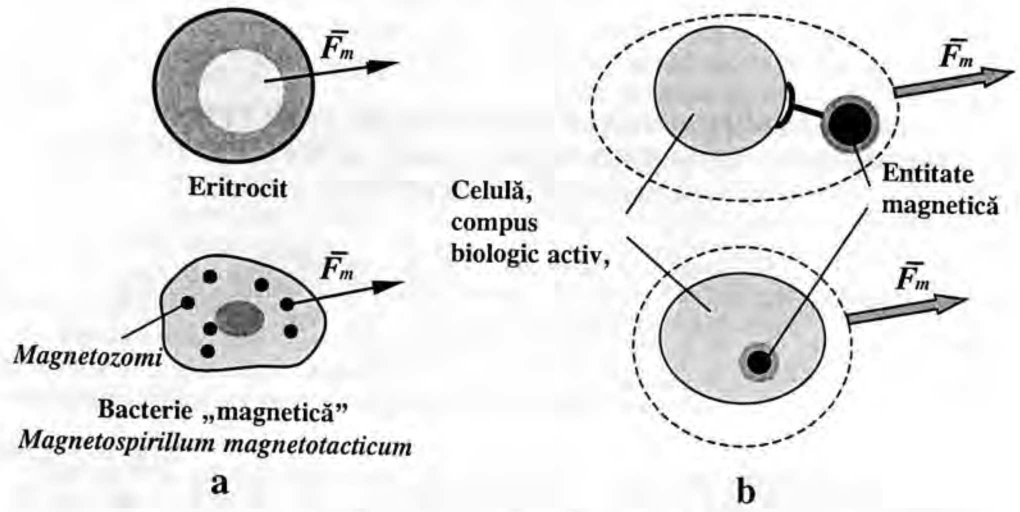


Fig. 1. Acţiunea forţei magnetice F_m
a - în separarea magnetică directă ; b - în separarea magnetică indirectă

În cazul separării indirecte, unei particule nemagnetice i se ataşează o entitate puternic magnetică: ca urmare, gruparea nou formată prezintă pe ansamblu proprietăţi magnetice putând fi dirijată în câmpuri magnetice externe (fig. 1b). Această tehnică, denumită iniţial „însămânţare magnetică", este cunoscută, mai ales în aplicaţiile din biotehnologie şi medicină, ca *metoda cu „purtător magnetic"(PM). Ea constă în ataşarea selectivă de o microparticulă cu moment magnetic mare („purtătorul"), numai a unor anumite tipuri de celule, compuşi biologic activi, microorganisme etc. („ţintele") şi separarea sau vectorizarea prin sisteme magnetice a grupărilor „purtător- ţinte".* Există cazuri când o ţintă, datorită dimensiunilor mai mari, poate fi „activată" magnetic prin introducerea purtătorilor în interiorul ei (10).

Obţinerea purtătorilor magnetici specifici este o preocupare permanentă în cadrul cercetărilor actuale privind aplicarea metodelor de separare magnetică.

Tipurile uzuale de purtător magnetic constau în particule foarte fine (10^{-7}-10^{-5} m) din material magnetic (magnetită, ferită, nichel, compuşi pe bază de fier etc.), obţinute prin metode mecanice sau prin procedee fizico-chimice. În aplicaţiile din biotehnologie şi din medicină PM trebuie să îndeplinească câteva condiţii speciale: să fie biocompatibili, să aibă un înveliş-suport uşor de activat sau un înveliş bun adsorbant şi, pe cât posibil, aceeaşi dimensiune (8). O nouă tehnică de obţinere a purtătorilor magnetici constă în înglobarea de material magnetic în matrice polimerice, în polietilenglicol sau în alte substanţe care devin astfel „magnetice" (chitină „magnetică", alginat „magnetic" etc.) (20). Inserarea unor microparticule de magnetită în lipozomi a dus la apariţia unei categorii aparte de purtători: *lipozomii magnetici (magnetolipozomii)*, care combină proprietăţile lipozomilor cu cele ale unui PM (1, 15).

Altă categorie de purtători, cu perspective multiple de utilizare în biotehnologie şi medicină, o constituie *fluidele magnetice (ferofluidele)* (8, 9). Fluidul magnetic este un sistem bifazic stabil, obţinut prin dispersarea coloidală a particulelor magnetice extrem de fine într-un lichid. Un asemenea sistem bifazic este foarte sensibil la câmpul magnetic şi în majoritatea cazurilor se comportă ca un lichid newtonian omogen (19); se obţine prin nanotehnologii şi, de regulă, conţine nanoparticule magnetice pe suprafaţa cărora sunt adsorbite moleculele polare ale unui stabilizant. Fluidele magnetice au atras atenţia prin proprietatea lor de a îngloba relativ uşor unele medicamente (e.g., citostatice) şi de a avea o stabilitate mai bună *in vivo* faţă de alte tipuri de purtători (9). Fluidele magnetice sunt studiate ca factor de accelerare în procese de separare a compuşilor biologic activi, ca mijloc de inducere a hipertermiei intratumorale, de vectorizare magnetică a medicamentelor şi ca o soluţie în tratamentul chirurgical al dezlipirei de retină (3, 5, 13, 20).

În prezent, o problemă de cea mai mare importanţă în ştiinţele biologice este izolarea şi separarea compuşilor biologic activi, a unor molecule specifice, a organitelor celulare şi a celulelor.

Desfăşurarea unui bioproces de izolare şi/sau separare se bazează în mod curent pe tehnicile legăturilor de bioafinitate care reprezintă cea mai preţioasă modalitate atât sub aspectul selectivităţii cât şi al gradului de recuperare a compuşilor intraţi în reacţie. Suporturile poroase convenţionale folosite în acest scop au dezavantajul colmatării şi coroziunii. Dacă în locul lor se folosesc suporturi neporoase, care elimină dezavantajul arătat, acestea ar trebui să aibă o suprafaţă activă comparabilă. Acest deziderat se poate atinge prin utilizarea unui număr mare de particule magnetice suport cu dimensiuni foarte mici. *În acest caz, singura metodă fezabilă pentru recuperarea acestor particule este separarea magnetică* (16).

Există două variante posibile de separare a compuşilor prin tehnica purtătorului magnetic. Prima, şi cea mai des utilizată, constă în introducerea în lichidul unde se găsesc „ţintele" de PM cu liganzi de bioafinitate (e.g., anticorpi). Pe durata „incubării", compusul „ţintă" se cuplează prin intermediul ligantului cu PM, formând un complex magnetic. În situaţii particulare, legătura de bioafinitate dintre anticorp şi celula sau antigenul „ţintă" poate fi îmbunătăţită prin ataşarea iniţială pe PM a unui anticorp secundar, urmată de imobilizarea anticorpului primar. Anticorpul secundar favorizează orientarea celor primari spre „ţintă". Acelaşi rol favorizant în „prinderea ţintei" poate fi jucat de proteina A şi de proteina G.

A doua variantă presupune mai întâi realizarea legăturii între compusul sau celula „ţintă" şi ligandul de bioafinitate. În perioada de incubare se formează un complex între „ţintă" şi ligand, ce poate fi un anticorp primar. Sunt apoi adaugaţi PM activaţi cu un anticorp secundar sau cu o substanţă suport (e.g., *streptavidin*), iar compuşii formaţi sunt separaţi prin HGMS.

Sub aspect calitativ ambele metode sunt echivalente, însă s-a constatat că prima este mai uşor controlabilă şi mai eficace în cazul anticorpilor cu bioafinitate redusă sau atunci când antigenul este „rar" sau mai puţin accesibil (20, 22).

Multe varietăţi de enzime, unii inhibitori enzimatici, acizii nucleici, diferite tipuri de anticorpi şi antigene pot fi fixaţi pe purtători magnetici specifici şi, în consecinţă, procesate relativ rapid şi eficient.

Necesitatea utilizării simultane a două enzime cu rate diferite de dezactivare poate fi rezolvată mai uşor prin tehnica purtătorului: una dintre enzime poate fi imobilizată pe PM, iar cealaltă pe un suport nemagnetic. Dacă una dintre ele este epuizată în decursul bioprocesului, atunci cealaltă poate fi recuperată şi reutilizată.

În prezent se fac experimente cu enzime fixate pe purtători magnetici în reactoare dotate cu dispozitive de separare magnetică sau cu paturi magnetice fluidizate stabilizate. Ambele tipuri de reactoare sunt folosite în procesarea lichidelor ce conţin coloizi sau solide nedizolvate.

Tehnica separării cu purtător magnetic este deosebit de rentabilă în bioprocesele unde enzima nu trebuie să fie prezentă în produsul final, sau costul prelucrării acesteia este foarte ridicat.

Anumite grupe funcţionale precum *hidroxi-, amino-, carboxi-, sulfhidril* pot fi de asemenea separate rapid, în prealabil fiind fixate pe PM adecvaţi.

Din diverse surse cum ar fi medii nutritive, suspensii de celule dezintegrate, extracte de ţesuturi, fluide ale corpului ş.a., se pot extrage, pe lângă enzime, *anticorpi şi antigene, receptori, lecitine, inhibitori enzimatici, ADN, ARN, fosfolipide şi polizaharide*, ca suport magnetic fiind purtătorii cu miez din magnetită şi înveliş de silan (magnetită silanizată) sau microparticulele sintetizate de bacteriile magnetice.

O tehnică des folosită pentru fixarea unei varietăţi largi de compuşi se bazează pe purtători magnetici acoperiţi cu *streptavidin*, caz în care se pot ataşa mai ales *acizi nucleici, proteine şi glucide.*

În unele aplicaţii biotehnologice şi medicale au început să fie testaţi *magnetolipozomii* ca suporturi pentru prelucrarea enzimelor, pentru fixarea anticorpilor, dar şi în tratamentul tumorilor maligne (1, 3, 20).

Ca o observaţie generală, toate procedurile standard utilizate în cromatografia de afinitate pot fi folosite pentru imobilizarea pe microsuporturi magnetice a compuşilor biologic activi.

În tabelul 1 sunt ilustrate exemple de compuşi imobilizaţi pe diferite tipuri de purtători magnetici (20).

Pentru izolarea compuşilor biologic activi, organitelor celulare şi celulelor au fost utilizate sistemele bifazice, compuse de exemplu din dextran şi polietilenglicol. Unul dintre dezavantajele acestui sistem este separarea lentă a fazelor atunci când sunt prezente cantităţi mari de proteine şi alte componente celulare. S-a constatat că aceasta separare poate fi accelerată prin *adaugarea în sistem a particulelor fine de magnetită sau ferofluidelor,* urmată de aplicarea unui câmp magnetic. Această metodă este utilă mai ales când cele două faze au densităţi asemănătoare, când raportul volumetric dintre faze este foarte înalt sau foarte scăzut sau când mediul este viscos. Separarea magnetică creşte în mod obişnuit viteza procesului de separare de aproape zece ori în sistemele obişnuite, dar în cele deosebit de dificile această viteză poate atinge o creştere de mai multe mii de ori. Mai mult, adaugarea particulelor magnetice sau a ferofluidelor nu influenţează în mod obişnuit partiţionarea enzimelor sau activitatea enzimatică (14).

TABELUL 1

Exemple de compuşi imobilizaţi pe purtători magnetici (după Safarik et.al., 1997, modificat)

Compusul imobilizat	Tipul purtătorului magnetic
Amilaza	Alginat de calciu „magnetic"
Alfa-amilaza	Poliacroleina paramagnetică
Catalaza	Ferită cu stronţiu
Celulaza	Magnetită silanizată
Alfa-chimotripsina	Nichel-oxid de nichel + Albumine serice
Beta-galactozidaza	Magnetită +Polietilenemina-glutaraldehida
Glucoamilaza	Magnetită acoperită cu polietilenemină
Glucoamilaza	Ferită cu stronţiu acoperită cu albumină
Glucozoxidaza	Magnetită acoperită cu polietilenemină, particule magnetice obţinute din bacterii magnetice
Beta-glucozidaza	Magnetită silanizată, magnetită activată cu glutaraldehid-polietilenemină
Glutaminaza	Chitină „magnetică"
Invertaza	Magnetită, particule de nichel acoperite cu siliciu
Lipaza	Derivat „magnetic" de chitosan
Fosfataza	Magnetită, chitină „magnetică", chitosan „magnetic"
Plasmina	Microsfere magnetice acoperite cu amidon
Proteaze (bacteriene)	Alginat de calciu „magnetic"
Termolizina	Magnetită
Tripsina	Chitină „magnetică", magnetită silanizată
Ureaza	Paturi „magnetice" din polistiren
Ureicaza	Particule magnetice din bacterii magnetice

Purtătorii magnetici sunt utilizaţi cu succes şi în procedurile pentru detecţia şi determinarea compuşilor biologic activi, acizilor nucleici, celulelor, bacteriilor patogene, viruşilor şi paraziţilor, xenobioticelor etc.

Testele bazate pe fenomene magnetice sunt în mod obişnuit mai rapide şi mai reproductibile decât cele bazate pe microtitrarea standard. Rapiditatea şi eficacitatea ridicată cu care purtătorii magnetici pot fi extraşi prin separare magnetică a indus ideea de a-i introduce în procedurile consacrate de detecţie şi determinare, *cu predilecţie acolo unde „ţintele" căutate sunt foarte „rare".* Au apărut astfel *testele imunomagnetice*, care s-au dovedit a fi mai simple, mai rapide si mai precise decât cele imunologice standard.

Testele imunomagnetice au ca fundament imobilizarea anticorpilor sau antigenelor specifice pe diferite tipuri de purtători magnetici, urmată de o separare magnetică. Sistemul de detectare se poate baza pe utilizarea enzimelor, a radioizotopilor, a substanţelor fluorescente sau pe chemoluminiscenţă.

Există mai multe tehnici actuale de testare imunomagnetică. Una constă *în acoperirea PM cu un antigen specific* şi utilizarea grupărilor formate pentru a „prinde" anticorpii „ţintă" ; la rândul lor aceştia reacţionează cu anticorpii secundari marcaţi, formând un complex magnetic ce poate fi extras prin separare magnetică şi caracterizat (fig. 2).

În cazul altei metode (*test imunomagnetic „sandwich»*), PM sunt acoperiţi cu un anticorp specific şi lăsaţi să reacţioneze cu antigenul „ţintă», care apoi este determinat folosind un anticorp marcat, ce reacţionează cu un alt epitop al antigenului (fig. 3).

De mare interes este detectarea şi înlăturarea unor variate xenobiotice organice, în special a celor care prezintă proprietăţi carcinogene şi mutagene. Astfel, s-au realizat teste pe bază de purtători magnetici pentru detectarea şi cuantificarea *unor pesticide, hidrocarburi aromatice, bifenili policlorinaţi, trinitrotoluen, benzen, toluen, etilen, xilen, substanţe aflate în apă, soluri sau alimente.*

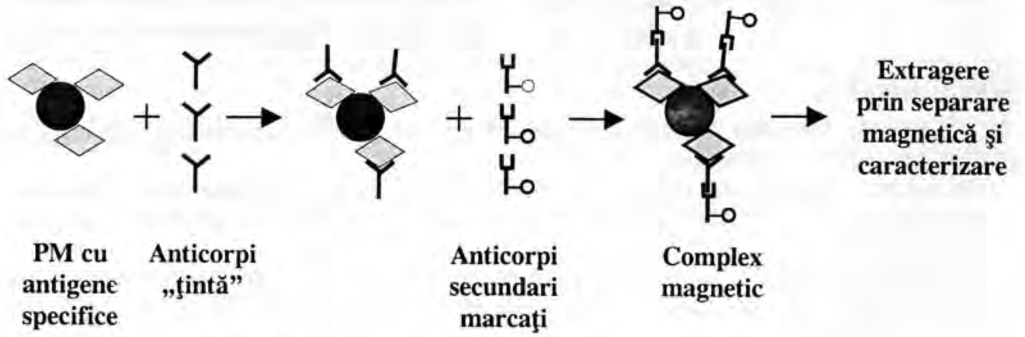

+
→
+
→
→
Extragere prin separare magnetică şi caracterizare
PM cu antigene specifice
Anticorpi „ţintă"
Anticorpi secundari marcaţi
Complex magnetic

Fig. 2. Schema de principiu a unui test imunomagnetic

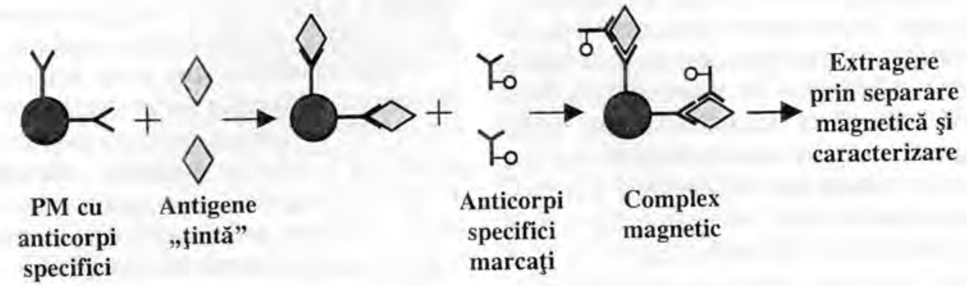

PM cu anticorpi specifici
Antigene „ţintă"
Anticorpi specifici marcaţi
Complex magnetic
Extragere prin separare magnetică şi caracterizare

Fig. 3. Schema testului imunomagnetic „sandwich"

În cadrul unor experimente biologice şi medicale, pentru captarea mutagenilor, carcinogenilor şi a altor compuşi organici cu structură planară aflaţi în suspensie, sunt utilizaţi PM ce au ataşată *cupru-ftalocianina*. Povey şi O'Neill (1990) au preparat microcapsule magnetice conţinând acest colorant cupric, folosindu-le pentru captarea şi biomonitorizarea mutagenelor (de tipul benzo[a]pirenului şi metaboliţilor săi), din interiorul cavităţii gastrice (17).

Un alt tip de test imunomagnetic a fost utilizat pentru detecţia *fosfatazei alcaline placentare umane, a alfa-fetoproteinei* şi pentru determinarea *factorului de necroză tumorală* (6, 20).

Acizii nucleici (*ADN, ARN*), diverse celule rare (*celule maligne, celule fetale*), organite celulare şi proteine pot fi de asemenea detectate cu mare sensibilitate (*o celulă dintr-un milion*) prin proceduri imunomagnetice ce folosesc purtători superparamagnetici tipizaţi (*Dynabeads*) sau purtători preparaţi cu *streptavidin* (2, 20).

Tehnica PM este aplicată în laboratoarele clinice şi alimentare pentru *detectarea germenilor patogeni*. Particulele imunomagnetice, activate cu anticorpi specifici dirijaţi împotriva celulei microbiene ţintă, sunt amestecate cu suspensia microbiană, după care complexele formate sunt separate magnetic din suspensie ; celulele ţintă din complex fiind apoi evidenţiate prin diverse proceduri. În mod obişnuit, *tehnica imunomagnetică dă rezultate mai bune decât procedurile microbiologice standard* (de exemplu, un număr mai mare de probe pozitive, conţinând patogenul microbian ţintă, e.g., *Micobacterium tuberculosis*) (21).

Există „kit"-uri omologate pentru detectarea : *Salmonella typhimurium, Escherichia coli* O157 şi *Listeria* (7).

În biotehnologie şi medicină, modalităţile magnetice de separare şi detectare sunt abia la început, însă ele pot oferi în viitor soluţii viabile acolo unde tehnicile standard au o eficienţă redusă sau nu pot fi aplicabile.

BIBLIOGRAFIE

1. Babicova M., Sourivong P., Chorvat D., Babinec P., Laser triggered drug release from magnetoliposomes, *JMMM*, 1999, vol. 194, 163-166.
2. Bosnes M., Deggerdal A., Rian A., Korsnes L., Larsen F., Magnetic Separation in Molecular Biology, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press, New York, 1997, 269-285.
3. Bredeţean O., Iacob Gh., Cojocaru Ileana, Perspective privind vectorizarea magnetică în radio- şi chimioterapie, Vol. rez. *Zilele Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" 14-15 Dec. 2000*, Iaşi, 323.
4. Ciochină Al. D., Iacob Gh., Rezlescu N., Obţinerea de masă eritrocitară prin metoda separării în gradient înalt de câmp magnetic, *Rev. Med.Chir.*, 2000, vol. 104, 3, 151-155.

5. Dailey J.P., Phillips J.P., Li C., Riffle J.S., Synthesis of silicone magnetic fluid for use in eye surgery, *JMMM*, 1999, vol. 194, 140-148.
6. Frengen J., Schmid R., Kierulf B. et al., Homogeneous immunofluorometric assay of alpha-fetoprotein with macroporous, monosized particles and flow cytometry, *Clin. Chem.*, 1993, 39,2174-2181.
7. Hao Yu, Use of Immunomagnetic Carriers for the Rapid Detection of Virulent Bacteria from biological Samples, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press, New York, 1997, 341-351.
8. Iacob Gh., Cercetări privind tratamentul leucemiilor şi a tumorilor maligne prin metoda „purtătorului magnetic", *Rap. Tehn. grant B.5*, 2000, IFT Iasi.
9. Iacob Gh., Ciochină Al.D., Bredeţean O., Modalităţi de bioprocesare magnetică în biotehnologie şi medicină, Vol. Rez. *Zilele Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" 14-15 Dec. 2000*, Iaşi, 324.
10. Iacob Gh., Ciochină Al.D., Perspective privind separarea componentelor sângelui uman şi tratarea tumorilor prin metode magnetice, *Rev. Med. Chir.*, 1999, vol.103, 3-4, 230-235.
11. Iacob Gh., Rezlescu N., A novel advantage of HGMS ordered matrix, *Magnetic and Electrical Separation*, 2000, 10, 107-119.
12. Iacob Gh., Separarea magnetică în gradient înalt de câmp (HGMS), în *Aspecte tehnologice în fizica separării magnetice*, Teză de doctorat, Iaşi, 1997, 7-22.
13. Jordan A., Wust P., Scholz R., Faehling H., Krause J., Felix R., Magnetic fluid hypertermia, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press, New York, 1997, 569-595.
14. Larsson P.O., Magnetically enhanced phase separation, *Methods in Enzimology*, 1994, 228, 112-117.
15. Muller-Schulte D., Fussl F., Lueken H., De Cuyper M., A New AIDS Therapy Approach Using Magnetoliposomes, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press, New York, 1997, 517-526.
16. O'Brien S.M., Thomas O., Dunnill P., Non-porous magnetic chelator supports for protein recovery by immobilized metal affinity adsorbtion, *J. Biotechn.*, 1996, 50, 13-25.
17. Povey A.C., O'Neill I.K., Copper phthalocyanine labeled magnetic microcapsules : preparation and binding properties in vitro and in vivo for mutagens having planar molecular structures, *Carcinogenesis*, 1990, 11, 1989-1993.
18. Rezlescu N., Bădescu V., Bradu E.B., Iacob Gh., Separarea magnetică de ordinul I, în *Principiile separării magnetice a materialelor*, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1984, 32-74.
19. Rezlescu N., Bădescu V., Bradu E.B., Iacob Gh., Separarea magnetică de ordinul II, în *Principiile separării magnetice a materialelor*, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1984, 80-100.
20. Safarik I., Safarikova M., Overviw of Magnetic Separations Used in Biochemical and Biotechnological Applications, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press, New York, 1997, 132-144,.
21. Vladimirsky M.A., Philippov V.I., Kuznetsov A.A., Polozov A.I., Dobrinsky E.K., Ferromagnetic and Immunomagnetic Concentration of Mycobacteria for Diagnosis of Tuberculosis, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press, New York, 1997, 353-357.
22. Widjojoatmodjo M.N., Fluit A.C., Torensma R., Verhoef J., Comparison of immunomagnetic beads coated with protei A, protein G, or goat anti-mouse immunoglobulins, *J. Immun. Meth.*, 1993, 165, 11-19.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA DETERMINĂRILOR DE IMPEDANŢĂ BIOELECTRICĂ ÎN EVALUAREA PACIENŢILOR CARDIACI

Într-un studiu efectuat pe un lot de 80 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă, determinările non-invazive de impedanţă bioelectrică s-au dovedit eficiente pentru evaluarea status-ului clinic al pacienţilor şi precizarea prognosticului acestora. Determinările de index cardiac şi conţinut în fluid toracic oferite de această tehnologie au reprezentat parametri importanti pentru identificarea acelor pacienţi stabili clinic care vor fi spitalizaţi într-un interval de 30 de zile ca urmare a decompensării clinice sau apariţiei instabilităţii cardiace. Studiul a fost prezentat la al 4-lea Congres Anual al Societăţii de Insuficienţă Cardiacă, la Boca Raton (Florida, USA). Determinările de impedanţă bioelectrică, denumite convenţional **BioZ**, permit măsurarea a 12 parametri hemodinamici, printre care debitul cardiac, volumul-bătaie, şi perioada de ejecţie a ventricolului stîng. După plasarea unor traductori pe torace, un curent de înaltă frecvenţă şi energie joasă este transmis la nivelul toracelui pacientului, care nu simte acest curent. Semnalul obţinut este prelucrat cu ajutorul unui *software* dedicat şi apoi stocat, întregul sistem fiind dezvoltat de catre firma CardioDynamics International (San Diego, California, USA, www.cardiodynamics.com). Datele furnizate de acest sistem permit completarea elementelor decizionale, care în mod clasic erau furnizate de catre istoric şi examenul clinic al pacienţilor. *HospiMedica International*, 2000, 18 (4): 18.

F. Filip

PROGRESE ÎN DIAGNOSTICUL AMBULATOR AL EPISOADELOR DE „*OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA*"

În cadrul unui studiu efectuat de un colectiv de cercetători de la Harvard Medical School (Boston, MA, USA), s-a demonstrat valoarea utilizării variaţiilor de flux arterial periferic ca indicator al episoadelor de „*Obstructive Sleep Apnea*" (OSA). Înregistrarea acestor variaţii de flux se realizează cu ajutorul unei tehnici denumite **tonometrie arterială periferică**, în care sînt incluse un modul modificat de pletismografie digitală şi unul de pulsoximetrie. Tehnicile de pletismografie sînt utilizate de aproximativ un secol, dar limitările de ordin tehnic nu au permis detectarea semnalului generat de tonusul arterial periferic (TAP). Prin intermediul TAP se poate evalua cantitatea (debitul) sanguin din arterele periferice digitale, al căror diametru se află sub controlul direct al ramificaţiilor nervoase simpatice. Aceasta face ca PAT să reprezinte un indicator sensibil al nivelului de activitate al sistemului nervos simpatic. Tehnologia introdusă de autorii studiului permite realizarea unor determinări sensibile ale tonusului arterial periferic, preciat distinct în raport cu fenomenul venos. În cadrul studiului au fost comparate rezultatele oferite de polisomnografia (PSG) standard cu cele ale tonometriei arteriale periferice pe un lot de 40 de subiecţi suspecţi de OSA. Conform rezultatelor, tehnica de tonometrie arterială este capabilă să diferenţieze pacienţii cu OSA de cei fără OSA cu o sensibilitate de 100% şi o specificitate de 80%. Autorii concluzionează că utilizarea acestei tehnici ar permite realizarea unui diagnostic ambulator al episoadelor de apnee şi ar reduce necesitatea efectuării unor studii de durată, care să includă monitorizare nocturnă în centre specializate. *HospiMedica International*, 2000, 18 (3): 10

F. Filip

PUNTEA MIOCARDICĂ ŞI MOARTEA SUBITĂ

Carmen Grigoriu, V. Astărăstoae, B. Grigoriu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Medicină Legală

MYOCARDIAL BRIDGING AND SUDDEN DEATH (Abstract). Myocardial bridging (MB) has been described more than 200 years ago. However it's implications on the genesis of myocardial ischaemia were not studied until recently. Little is known about the real incidence, survival in people with this entity and pathophysiology. Data found in the literature are prone to bias since all studies published are retrospective and the populations studied are limited and very selectioned. Most authors agree that most MB is rather frequent and seldom generates ischaemia. A significant clinical effect of myocardial bridging implies a thick MB with at least 75% coronary systolic obstruction associated with ventricular hypertrophy and/or rapid tachycardia. In the peculiar case of sudden death, we think that to consider MB as a cause of this sudden death we need more than a simple necroptic finding of a MB. A history of clinical and/or electrocardiographic confirmed ischaemia or the presence of histological abnormalities suggesting myocardial ischaemia can be helpful. **Key words**: HUMAN, CORONARY VESSEL ANOMALIES, MYOCARDIAL ISCHEMIA, SUDDEN DEATH.

Termenul de „punte miocardică" semnifică, din punct de vedere morfologic, un aranjament anatomic în care un segment limitat dintr-o arteră coronară epicardică trece pe sub fibre miocardice. Aceasta definiţie implică deci o întoarcere a arterei în poziţie subepicardică în aval de segmentul muscular care formează puntea.

În acelaşi timp, în practica clinică a devenit obişnuită utilizarea termenului de „punte miocardică" pentru a descrie o entitate angiografică. Acest termen semnifică, din punct de vedere angiografic, îngustarea sistolică, de diferite grade, a unui segment dintr-o arteră coronară subepicardică.

Termenul de „punte miocardică" este deci folosit pentru a numi atât o entitate anatomică cât şi una angiografică. O astfel de utilizare poate fi înşelătoare şi poate explica variaţiile de incidenţă descrise în literatură (1).

Prima descriere anatomică a punţilor miocardice este făcută în 1737 de către Reyman (31). În 1960, Portsmann. face prima descriere angiografică (30). Semnificaţia clinică a acestei entităţi este încă discutată, neexistând astăzi un consens privind efectele punţii miocardice asupra perfuziei miocardice şi a modului de a o clasa: ca o variantă anatomică normală sau o anomalie cu consecinţe hemodinamice importante.

EPIDEMIOLOGIE

În studiile anatomice, frecvenţa punţilor miocardice variază între 5,4% şi 85,7% (12, 28, 29). Marea lor majoritate sunt la nivelul interventricularei anterioare (aproximativ 60%). Repartiţia pe sexe este echilibrată fără a exista diferenţe semnificative între bărbaţi şi femei. De asemenea, frecvenţa punţilor miocardice nu depinde de natura cardiopatiei subiacente (28). Variabilitatea acestor cifre poate fi explicată de structura diferită a populaţiilor pe care au fost făcute aceste studii. Polacek explică aceste diferenţe mari de incidenţă a punţilor miocardice prin utilizarea unor metode diferite de observaţie anatomică

(29). El a afirmat ca inspecţia macroscopică arată punţi miocardice pe IVA doar în 6% din cazuri pe când disecţia anatomică meticuloasă le va pune în evidenţă în 60% din cazuri.

PREVALENŢĂ ANGIOGRAFICĂ

Incidenţa angiografică raportată în literatură variază între 0,2% şi 12% (3, 16, 20, 23, 27, 32, 33). Cea mai ridicată incidenţă este raportată de către Wymore care găseşte o punte miocardică în 33% din coronarografiile realizate la transplantaţii cardiaci (36). Aceasta incidenţă mai ridicată este probabil explicată de existenţa unei hipertrofii şi a unei „rigidităţi" a peretelui miocardic care favorizează detecţia punţilor miocardice la cordurile transplantate. În ceea ce priveşte localizarea punţilor miocardice pe angiografii, acestea sunt situate aproape exclusiv în 2/3 proximale ale IVA (artera interventriculară anterioară). Frecvenţa pare să fie aproape dublă la bărbaţi decât la femei (1). Ea pare să fie mai ridicată la pacienţii cu ventricul stâng hipercontractil (FE > 68%) (1). Aceste cifre trebuie însă să fie privite cu prudenţă deoarece populaţia studiată este limitată ca număr.

Frecvenţa angiografică a punţilor miocardice pare să fie mai crescută la pacienţii care nu au leziuni de ateroscleroză fixe pe angiogramă (8,3%) decât la cei cu asemenea leziuni (4,6%) (1, 15). Datele precedente arată că incidenţa angiografică a punţilor miocardice este mai scăzută decât cea din studiile anatomice. Aceste diferenţe s-ar putea explica prin faptul că unele punţi au o grosime redusă (uneori numai câteva fibre musculare), ele pot fi observate printr-un studiu anatomic minuţios dar nu sunt vizualizate angiografic. De asemenea unele studii angiografice nu iau în considerare o punte miocardică decât dacă gradul de obstrucţie sistolică este de peste 50%. Studiile angiografice mai recente au arătat o frecvenţă mai mare datorită ameliorărilor tehnicii angiografice şi folosirii în rutină a proiecţiilor cu angulaţie cranială pe lângă cele standard.

ASOCIEREA PUNTE MIOCARDIC-ISCHEMIE

Punţile miocardice sunt considerate adesea ca o simplă variantă anatomică normală a arterelor coronare decât ca o anomalie congenitală. De regulă, ele au o evoluţie şi un prognostic benign şi nu determină ischemie miocardică decât excepţional şi în anumite condiţii.

Pentru a susţine această afirmaţie au fost aduse mai multe argumente :

- frecvenţa mare a punţilor miocardice în studiile anatomice ;
- frecvenţa în populaţia generală. Angelini afirmă o frecvenţă a lor de aproximativ 20% şi de cel puţin 5% atunci când se asociază cu o îngustare angiografică (1) ;
- raritatea cazurilor simptomatice care contrastează cu frecvenţa ridicată a acestei entităţi (în general, simptomele apar la pacienţi cu vârste de peste 30 ani (19)) ;
- pacienţi cu acelaşi grad de obstrucţie coronariană sistolică nu au consecinţe ischemice similare ;
- din punct de vedere fiziopatologic, punţile miocardice afectează prin îngustarea sistolică pe care o produc numai 5-30% din fluxul coronarian total fără să influenţeze sensibil restul de 70-95% diastolic, fază a ciclului cardiac în care miocardul este nutrit ;
- echivalentul lor fiziologic ar fi oprirea sistolică a fluxului coronarian observată cu ocazia angiografiei de rutină mai ales la ventriculii hipertrofiaţi şi bradicardici (1) ;
- unii autori afirmă că modalităţile prin care o punte miocardică determină ischemie nu au fost sau au fost rău demonstrate (1) ;
- unele rapoarte au susţinut prognosticul bun al punţilor miocardic. Supravieţuirea la 5 ani era de 97,5% în seria de 81 pacienţi cu punte miocardica pe IVA studiată de Kramer (23). Acelaşi prognostic bun pe termen lung a punţilor miocardice izolate a IVA este susţinut şi de Juilliere (20) care a urmărit o serie de 28 pacienţi cu punte miocardică izolată timp de 11 ani +/- 3 ani (medie +/- DS). El adaugă că prognosticul este independent de severitatea obstrucţiei sistolice.

Acest punct de vedere a fost schimbat de apariţia unor rapoarte care asociază puntea miocardică cu manifestări cardiace majore : ischemie miocardică (23, 27, 32) ; infarct miocardic (2, 11, 35) ; tulburări de ritm (6) şi conducere - bloc AV paroxistic (7) ; moarte subită (2, 25).

Numitorul comun în majoritatea cazurilor simptomatice a fost gradul de obstrucţie sistolică de peste 75%. Potenţialul ischemic al unei punţi miocardice ar fi determinat de severitatea obstrucţiei coronariene sistolice care este variabilă în funcţie de condiţiile hemodinamice (4). Tahicardia este mecanismul cel mai frecvent evocat în literatură, fie că ea este determinată de un efort fizic, de o fibrilaţie atrială rapidă (9) sau de administrarea de medicamente simpaticomimetice (5). Ea determină ischemie miocardică probabil prin scăderea timpului diastolic de umplere coronariană. Noble găseşte o producţie anormală de lactaţi la o frecvenţă de 150/minut dar nu şi la una de 120/min (27). Kracoff arată de asemenea că o frecvenţă ventriculară de 150/min pare să fie o „frecvenţă critică" deoarece ea determină ischemie miocardică sau aritmii ventriculare ischemice în punţile miocardice severe (22). El admite însă că şi frecvenţe ventriculare mai scăzute pot fi „critice" ca cele produse prin stimularea simpatică din cadrul efortului fizic.

Asocierea punte miocardică-tahicardie-ischemie a fost demonstrată în unele studii prin diverse metode : ECG de efort (18), scintigrafie miocardică de efort (26) şi studiul metabolismului lactaţilor în cursul stimulării auriculare (27). Totuşi, în literatură apar şi studii contradictorii. Greenspan nu a observat nici o zonă de hipoperfuzie indusă de un exerciţiu fizic într-o serie de 7 pacienţi care aveau punţi pe IVA (16). De asemenea, Angelini nu găseşte nici un argument sigur de hipoperfuzie indusă de exerciţiu la cei 8 pacienţi studiaţi la care s-a realizat o scintigrafie cu taliu (1). Aceste diferenţe s-ar putea explica prin faptul că populaţiile studiate sunt prea mici şi eterogene pentru a fi comparabile. Nobel a arătat o ischemie miocardică la 4 din cei 11 pacienţi studiaţi care aveau punţi miocardice. Această ischemie era definită prin absenţa extracţiei de oxigen şi o producere de lactat şi a apărut în cursul unei stimulări atriale la frecvenţa de 150/minut. Loures însă nu a găsit nici o corelaţie între severitatea punţilor miocardice pe IVA la cei 8 pacienţi studiaţi de el şi metabolismul lactaţilor în cursul pacingului. 3 pacienţi care aveau mai puţin de 10% extracţie şi o producţie de lactat nu prezentau nici o modificare a segmentului ST sau simptome de angor în cursul stimulării (24). Angelini afirmă că evaluarea metabolismului lactaţilor nu este fiabilă deoarece apar frecvent rezultate fals pozitive şi fals negative cu o eroare standard crescută. El arată de asemenea că o stimulare auriculară sau ventriculară de 150/minut nu a afectat severitatea obstrucţiei sau a diminuat-o (1).

De asemenea, Carvalho arată că stimularea atrială nu modifică gradul de constricţie sistolică la nivelul punţii care însă creşte la administrarea de nitroprusiat şi scade la cea de noradrenalină (4). El concluzionează că gradul de obstrucţie sistolică depinde de modificările presiunii arteriale sistemice şi de presiunea de perfuzie coronariană probabil prin intermediul relaţiei dintre presiunea intracoronariană şi tensiunea intramiocardică.

Un alt mecanism prin care puntea miocardică determină ischemie ar fi tromboza la acest nivel. Posibilitatea unui astfel de mecanism a fost sugerată de Van Brussel (34). Gallet evocă acelaşi mecanism la trei pacienţi cu infarct miocardic asociat cu o punte miocardică (15).

O altă problemă mult discutată în literatură este asocierea punte miocardică - spasm coronarian. Primul care a sugerat posibilitatea unei astfel de relaţii a fost Froment (14). Rolul spasmului coronar asociat unei punţi miocardice în producerea unui infarct miocardic a fost evocat în literatură (11). Gallet demonstrează prin proba cu maleat de metilergometrina producerea unui spasm coronarian asociat unei punţi miocardice izolate la un pacient ce prezenta un infarct miocardic. Totuşi el nu precizează sediul spasmului coronarian şi nici rolul celor doi factori în producerea infarctului (15). Aceeaşi asociaţie a fost demonstrată în observaţiile lui Hashimoto (18) şi Grover (17). Vachon avansează chiar ipoteza că prezenţa unei punţi miocardice „sensibilizează" artera subiacentă pentru un spasm printr-un mecanism necunoscut, probabil mecanic (33).

În anumite cazuri răsunetul ischemic al unei punţi miocardice s-ar putea datora calităţii miocardului ce înconjoară artera. Aceasta deoarece există o „exagerare" a contractilităţii miocardice de exemplu în cadrul unei miocardopatii hipertrofice de origine nedeterminată (27), a unei miocardopatii obstructive sau a unui cord „sportiv" (3).

Cazurile simptomatice care asociază o punte miocardică cu o hipertrofie ventriculară par a fi mai frecvente. Aceasta s-ar putea datora şi faptului că populaţia este foarte selecţionată, simptomatologia cardiacă putând fi determinată de însăşi hipertrofia miocardică (în aceste cazuri asocierea fiind întâmplătoare) sau această asociere să scadă oferta de oxigen pentru un miocard care are deja o cerere excesivă a acestuia.

Studii anatomo-patologice au arătat modificări degenerative cronice la nivelul miocardului suplinit de o arteră ce prezenta un segment intramural, ele fiind dovada unei ischemii cronice. Pe 8 corduri cu punte miocardică analizate, Karahan găseşte o creştere a ţesutului conjunctiv intercelular care prezenta multiple benzi de colagen, limfocite, fibroblaste şi macrofage (21).

Desseigne găseşte prin analiza retrospectivă a 930 de morţi subite autopsiate şi fără o patologie extracardiacă, 19 cazuri de punţi miocardice (2%); în 11 cazuri aceasta era asociată cu o cardiopatie cu potenţial letal ce putea explica decesul; însă în celelalte 8 cazuri nu existau decât alterări microscopice minore în coloraţia cu HE (un cord era indemn de orice modificare). La toate cazurile însă, coloraţia cu fuxină bazică (coloraţia Lie) a arătat leziuni ischemice recente subendocardice sau transmurale. De asemenea el găseşte în majoritatea cazurilor o fibroză periarterială şi o fibroză intimală de grade diferite la nivelul segmentului pontin. (8)

Unii autori sugerează că pentru a fi semnificativă din punct de vedere funcţional, o punte miocardică trebuie să aibă o grosime mai mare decât 5 mm şi că orice altă cauză de deces trebuie eliminata înainte de a incrimina această entitate (13).

CONCLUZII

Deşi anatomiştii au arătat de peste 200 ani că uneori arterele coronare subepicardice prezintă segmente intramurale, numai în ultimele decenii puntea miocardică a făcut obiectul de studiu al mai multor specialităţi medicale.

Ea constituie încă o entitate controversată în ceea ce priveşte fiziopatologia sa, semnificaţia clinică, mecanismele prin care ar fi responsabilă de geneza unei ischemii miocardice precum şi tratamentul optim la pacienţii simptomatici. Acest lucru se datorează faptului că nu există mijloace de a determina frecvenţa punţii miocardice în populaţia generală şi nici de a determina supravieţuirea subiecţilor purtători. Datele de care dispunem sunt retrospective şi rezultă prin analiza unor populaţii restrânse uneori foarte selecţionate.

Chiar dacă unii autori neagă rolul de generator de ischemie al punţii miocardice totuşi majoritatea par a fi de acord cu faptul că în general aceasta are o evoluţie benignă şi numai în anumite circumstanţe se pot produce manifestări cardiace majore. Acestea din urmă ar fi în principal determinate de gradul de obstrucţie sistolică (avansându-se uneori ideea că numai o reducere sistolică de cel puţin 75% a lumenului coronarian ar avea un potenţial ischemic) precum şi de asocierea cu o tahicardie ventriculară cu frecvenţă rapidă sau o hipertrofie ventriculară.

Având în vedere datele de care dispunem la ora actuală în ceea ce priveşte puntea miocardică este firesc să ne punem următoarea întrebare: putem reţine responsabilitatea unei punţi miocardice în determinismul unei morţi subite cardiace la care autopsia medico-legală pune în evidenţă numai această anomalie cardiacă izolată iar restul leziunilor macro şi microscopice sunt discrete, nesusceptibile de a explica decesul?

Credem că pentru a afirma şi a fi credibili că o punte miocardică este cauza unei morţi subite sunt necesare evidenţe suplimentare. Acestea ar putea consta în antecedente de episoade dureroase anginoase în ultimele luni înaintea morţii (evidenţe relative) sau în modificări microscopice de ischemie miocardică acută (un mare număr de benzi de contracţie miocardică localizate la nivelul miocardului vascularizat de artera care prezintă o punte miocardică).

BIBLIOGRAFIE

1. Angelini P., Trivellato M., Denis J., Leachman R.D., Ponts myocardiques: revue generale, *Acquisition nouvelles en pathologie cardiovasculaire*,1984, 26, 103-119.
2. Bestetti R.B., Costa R.S., Zucolotto S., Oliviera J.S.M., Fatal Outcome Associated with Autopsy Proven Myocardial Bridging of the Left Anterior Descending Coronary Artery, *Eur Heart J*, 1989; 10: 573-576.
3. Binet J.P., Guiraudon G., Langlois J., Angine de poitrine et ponts musculaires sur l'artere interventriculaire anterieure: A propos de trois cas operes, *Arch Mal Coeur*, 1978, 71, 251-258.
4. Carvalho V.B., Macruz R., Decourt L.V., Hemodynamic Determinants of Coronary Constriction in Human Myocardial Bridges, *Am Heart J*, 1984, 108, 73-80.
5. Chee T.P., Jensen D.P., Padnick M.B., Cornell W.P., Desser K.B., Myocardial Bridging of the Left Anterior Descending Coronary Artery Resulting in Subendocardial Infarction. Treatment by Surgical Resection, *Arch Intern Med*, 1981, 141, 1703-1704.
6. Cutler D., Wallace J.M., Myocardial Bridging in a Young Patient with Sudden Death, *Clinical Cardiol*, 1997, 20 (9), 743-749.
7. Den Dulk D., Brugada P., Braat S., Heddle B., Wellens H.J.J., Myocardial Bridging as a Cause of Paroxysmal Atrioventricular Block, *J Am Coll Cardiol*, 1983, 1, 965-970.
8. Desseigne P., Tabib A., Loire R., Pont myocardique sur l'interventriculaire anterieure et mort subite, *Arch Mal Coeur*, 1991, 84, 511-516.
9. Endo M., Lee Y.W., Hayashi H., Wada J., Angiographic Evidence of Myocardial Squeezing Accompanying Tachyarrhythmia as a Posible Cause of Myocardial Infarction, *Chest*, 1978, 73, 431-432.
10. Faruqui A.M.A., Maloy W.C., Felner J.M., Schlant R.C., Logan W.D., Symbas P., Symptomatic Myocardial Bridging of Coronary Artery, *Am J Cardiol*, 1978, 41, 1305-1309.
11. Feldman A.M., Baughman K.L., Myocardial infarction associated with a myocardial bridge, *Am Heart J*, 1986, 111, 784-787.
12. Ferreira A.G. Jr., Trotter S.E., Konig B. Jr., Decourt L.V., Fox K., Olsen E.G., Myocardial Bridges: Morphological and Functional Aspects, *Brit Heart J*, 1991, 66(5), 364-367.
13. Fornes P., L'examen anatomo-pathologique du coeur, *Ann Pathol*, 1999, 19(3), 166-177.
14. Froment R., Normand J., Amiel L., Angine de poitrine du type Prinzmetal. Coronaires permeables, mais spasme de l'interventriculaire anterieure en cours de crise, *Arch Mal Coeur*, 1973, 66, 755-761.

15. Gallet B., Adams C., Saudemont J.P., Fruchaud J., Hiltgen M., Pont myocardique de l'artere interventriculaire anterieure et infarctus du myocard. Le spasme coronaire a-t-il un role?, *Arch Mal Coeur*, 1991, 84, 517-523.
16. Greenspan M., Iskandrian A.S., Catherwood E., Myocardial Bridging of the Left Anterior Descending Artery. Evaluation Using Exercise Thallium-201 Myocardial Scintigraphy, *Cath Cardiovasc Diagn*, 1980, 6, 173-177.
17. Grover M., Mancini G.B.J., Myocardial Bridge Associated with Pacing-Induced Coronary Spasm, *Am Heart J*, 1984, 108, 1540-1543.
18. Hashimoto A., Takekoshi N., Murakami E., Clinical Significance of Myocardial Squeezing of the Coronary Artery, *Jpn Heart J*, 1984, 25, 913-922.
19. Heras M., Sanz G., Roig E. et al., Endothelial Dysfunction of the Non-Infarct Related, Angiographically Normal, Coronary Artery in Patients with an Acute Myocardial Infarction, *Eur Heart J*, 1996, 17, 715-720.
20. Juilliere Y., Berder V., Sutti-Selton C.H. et al., Isolated Myocardial Bridges with Angiographic Milking of the Left Anterior Descending Coronary Artery: a Long-Term Follow-up Study, *Am Heart J*, 1995, 129, 663-665.
21. Karahan S.T., Surucu H.S., Karaoz E., Chronic Degenerative Changes in the Myocardium Supplied by Bridged Coronary Arteries in Eight Postmortem Samples, *Jpn Circ J*, 1998, 62(9), 691-694.
22. Kracoff O.H., Ovsyshcher I., Gueron M., Malignant Course of a Benign Anomaly: Myocardial Bridging, *Chest*, 1987, 92(6), 1113-1115.
23. Kramer J.R., Kitazume H., Proudfit W.L. et al., Clinical Significance of Isolated Coronary Bridges: Benign and Frequent Condition Involving the left Anterior Descending Artery, *Am Heart J*, 1982, 103, 283-288.
24. Loures J.B., Sousa J.E., Pimentel W.A., Estudic hemodinamico e metabolico de pacientes com ponte miocardia na arteria descendente anterior, *Arg Bras Cardiol*, 1978, 31, 159-166.
25. Morales A.R., Romanelli R., Boucek R., The Mural Left Anterior Descending Coronary Artery, Strenuous Exercise and Sudden Death, *Circulation*, 1980, 62, 230-235.
26. Mouratidis B., Lomas F.E., McGill D., Thallium-201 Myocardial SPECT in Myocardial Bridging, *J Nucl Med*, 1995, 36, 1031-1033.
27. Nobel J., Bourassa M.G., Petitclerc R., Dyrda I., Myocardial Bridging and Milking Effect of the Left Anterior Descending Coronary Artery: Normal Variant or Obstruction?, *Am J Cardiol*, 1976, 37, 993-999.
28. Penther P., Blanc J.J., Boschat J., Granatelli D., L'artere interventriculaire anterieure intramurale. Etude anatomique, *Arch Mal Coeur*, 1977, 70, 1075-1079.
29. Polacek P., Zechmeister A., The Occurrence and Significance of Myocardial Bridges and Loops on Coronaryarteries, *Opuscola Cardiologica. Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis*, Brno, 1968.
30. Portsmann W., Iwig J., Die intramurale Koronairie im Angiogram, *Fortschr Geb Rontgenstrahlen*, 1960, 12, 129-134.
31. Reyman H.C., Dissertatio de vasis cordis propriis. Haller, *Bibl. Anat.*, 1737, 2, 366.
32. Ross L., Dander B., Nidasio G.P., Arbustini E., Paris B., Vassanelli C. et al., Myocardial Bridges and Ischemic Heart Disease, *Eur Heart J*, 1980, 1, 239-245.
33. Vachon J.M., Grosgogeat Y., L'etranglement systolique de l'artere inter-ventriculaire anterieure: cause rare d'ischemie myocardique, *Nouv. Presse med.*, 1978, 7, 821-825.
34. Van Brussel B.L., Van Tellingen C., Ernst S.M.P.G., Plokker H.W.M., Myocardial Bridging: A Cause of Myocardial Infarction?, *Int J Cardiol*, 1984, 6, 78-82.
35. Vasan R.S., Bahl V.K., Rajano M., Myocardial Infarction Associated with a Myocardial Bridge, *Int J Cardiol*, 1989, 25, 240-241.
36. Wymore P., Yedlicka J.W., Garcia-Medina V., Olivari M.T., Hunter D.W., Castaneda-Zuniga W.R., Amplatz K., The Incidence of Myocardial Bridges in Heart Transplants, *Cardiovasc Interventional Radiol*, 1989, 12(4), 202-206.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

ARTICOLE ORIGINALE

ASPECTE ELECTROFIZIOLOGICE MIOCARDICE LEGATE DE VÂRSTĂ LA ŞOBOLAN

M. Sabău, Gh. Bărbat, M. Gliga
Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş
Disciplina de Fiziologie

AGE RELATED ELECTROPHYSIOLOGICAL MODIFICATIONS IN RAT MYOCARDIUM (Abstract): During aging the electrical and mechanical phenomena of the heart are impaired. We studied the effect of aging using standard microelectrode technique on action potentials obtained in papillary muscle from 1, 3, 6 and 18 month old rats. The action potential of myocardial cells is significantly prolonged and changes resemble those observed during cardiac overload. The possible cause of the slower action potentials is the alteration of Ca^{2+} transients due to a reduced rate of Ca^{2+} sequestration by the sarcoplasmic reticulum associated with a possible alteration of K^+ currents. These developmental changes are considered as an expression of adaptation of the heart with aging. **Key words:** ACTION POTENTIALS, RAT PAPILLARY MUSCLE, AGE.

INTRODUCERE

Odată cu înaintarea în vârstă se produc la nivelul inimii o serie de modificări a căror interpretare nu este simplă având în vedere modificările concomitente ale vaselor, în primul rând ale celor coronare.

Numeroase studii experimentale efectuate mai ales la şobolani şi câini au arătat că la animalele bătrâne se constată o prelungire a duratei contracţiei concomitent cu alterarea relaxării (11, 14).

Se mai menţionează o scădere cu vârsta a răspunsului inotrop la catecolamine şi glicozizii cardiaci (6, 16) în timp ce răspunsul la unele droguri cum ar fi flecainida (19) sau izoproterenolul (6) este atenuat la animalele tinere.

Alterarea cuplului excitaţie-contracţie cu efecte asupra contracţiei miocardice are la bază o prelungire a duratei potenţialelor de acţiune celulare (2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am urmărit modificarea potenţialelor de acţiune ale muşchiului papilar obţinut de la şobolani împărţiţi în 4 loturi în funcţie de vârstă: A – 22 animale cu vârsta sub o lună, B – 9 animale de 3 luni, C – 9 animale de 6 luni, D – 9 animale cu vârsta de peste 18 luni. Muşchii papilari au fost plasaţi într-o baie termostatată la 28°C asigurându-se perfuzia cu soluţie Krebs-Henseleit barbotată cu un amestec de O_2 95% şi CO_2 5%.

Potenţialele de acţiune au fost obţinute prin tehnica clasică cu microelectrozi. Amplitudinea potenţialelor de repaus (PR) şi a celor de acţiune (PA) ca şi durata acestora la 25, 50, 75 şi 90% din amplitudine au fost măsurate automat folosind un program propriu iar datele obţinute au fost prelucrate statistic folosind testul t.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele sunt prezentate în tabelele I-V. Se poate observa o alungire semnificativă a duratei potenţialelor de acţiune în timp ce amplitudinea PR şi PA nu se modifică semnificativ, exceptând lotul animalelor foarte tinere (A). Explicaţia alungirii PA se poate face pe baza unor modificări ionice. Există modificări ale curentului lent de Ca^{2+} spre interior şi ale conductanţei pentru K^+ (11).

TABELUL I

Lotul A (vârsta < 1 lună)

	PR	PA	DT 25%	DT 50%	DT 75%	DT 90%
	74,92	88,8	7,5	18	31,5	39
	97,12	113,75	12	30	49,5	69
	80,47	97,12	18	36	46,5	57
	77,7	86,02	13,5	27	39	48
	91,57	122,1	18	54	78	105
	72,15	97,2	15	33	48	78
	80,47	91,57	15	30	39	57
	111	133,2	12	33	61,5	93
	88,8	105,5	16,5	36	60	96
	77,7	105,5	18	40,5	60	78
	72,15	83,25	15	27	39	45
	83,25	94,35	18	33	55,5	75
	88,8	99,9	18	42	69	81
	77,7	88,8	18	39	66	96
	88,8	99,9	15	45	63	75
	61,05	77,7	18	27	42	51
	83,25	99,9	18	30	45	69
	88,8	105,45	15	30	45	60
	88,8	99,9	15	27	42	54
	83,25	99,9	15	33	48	66
	83,25	88,8	21	39	57	75
	88,8	105,45	15	24	30	66
Avg	83,62727	99,27545	15,75	33,34091	50,65909	69,68182
St. Dev.	± 10,07084	± 12,64319	± 2,881592	± 7,854914	± 12,48941	± 17,71033

TABELUL II

Lotul B (vârsta = 3 luni)

	PR	PA	DT 25%	DT 50%	DT 75%	DT 90%
	80,47	97,2	24	37,5	52,5	87
	72,15	88,8	21	39	60	78
	86,02	94,35	21	37,5	55,5	75
	74,92	88,8	19,5	39	54	69
	69,37	86,02	13,5	24	36	66
	74,92	94,35	33	46,5	63	87
	74,92	94,35	30	43,5	60	78
	66,6	80,47	10,5	27	49,5	108
	66,6	80,47	18	27	39	75
Avg	73,99667	89,42333	21,16667	35,66667	52,16667	80,33333
St. Dev.	± 6,356687	± 6,184424	± 7,171994	± 7,858117	± 9,330729	± 12,52996

TABELUL III

Lotul C (vârsta = 6 luni)

	PR	PA	DT 25%	DT 50%	DT 75%	DT 90%
	69,37	86,02	27	51	93	165
	77,7	91,57	28,5	51	72	105
	83,25	91,57	37,5	63	102	132
	83,25	88,87	36	60	90	123
	63,82	74,92	15	25,5	48	81
	74,92	97,12	37	57	81	120
	74,92	88,8	25,5	42	60	93
	80,47	97,2	45	67,5	105	141
	66,6	77,7	33	57	84	123
Avg	74,92222	88,19667	31,61111	52,66667	81,66667	120,3333
St. Dev.	± 7,075871	± 7,709165	± 8,720585	± 12,62686	± 18,90106	± 25,25371

TABELUL IV

Lotul D (vârsta > 18 luni)

	PR	PA	DT 25%	DT 50%	DT 75%	DT 90%
	77,7	83,25	18	45	108	162
	74,92	83,25	21	45	108	165
	83,25	88,8	30	51	111	147
	72,15	77,7	21	27	51	120
	72,15	77,7	18	27	54	120
	86,02	99,9	36	78	153	198
	77,7	83,25	18	36	78	144
	77,7	88,8	18	36	66	99
	77,7	83,25	24	57	120	156
Avg	77,69889	85,1	22,66667	44,66667	94,33333	145,6667
St. Dev.	± 4,601064	± 6,797334	± 6,383573	± 16,11676	± 34,14308	± 29,5508

În cursul îmbătrânirii $I_{Ca\ L}$ este semnificativ crescut paralel cu creşterea miocitelor ceea ce face ca densitatea curentului să nu se modifice (20). Deoarece inactivarea $I_{Ca\,L}$ este încetinită iar durata PA este prelungită, influxul net de Ca^{2+} fiecărui PA ar fi crescut la inimile imbătrânite comparativ cu cele tinere. Această creştere a influxului de Ca^{2+} poate juca un rol important în menţinerea funcţiei cardiace în condiţii bazale la vârstnici, totuşi ea ar putea creşte riscul supraîncărcării cu Ca^{2+} şi a apariţiei aritmiilor. Modificările $I_{Ca\,L}$ sunt asemănătoare cu cele menţionate în cazul creşterii miocitelor în inimile hipertrofiate.

Se constată şi prelungirea mişcărilor Ca^{2+} citosolic datorită reducerii ratei de preluare a Ca^{2+} de către reticulul sarcoplasmic (RS) (13) prin reducerea activităţii Ca^{2+} ATP-azei (2). Viteza fazei 0 a PA este încetinită la inimile îmbătrânite, mai ales la frecvenţe mari de stimulare ceea ce împiedică inducerea unor frecvenţe mari (10). Capacitatea de rezervă a pompei de Na^{+} este mai mare la animalele tinere (3), iar schimbul sarcolemal Na-Ca nu pare a fi afectat de procesul

TABELUL V
Diferenţe între loturi de vârstă conform testului „t"

p = unpaired t-*test*	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
PR	0,013010319	0,02549107	0,103178401	0,774102	0,176126305	0,338364
PA	0,034734043	0,021244782	0,003671151	0,71452	0,177288281	0,379466
DT 25%	0,004905514	1,65395E-08	0,000226676	0,013518	0,645620349	0,024503
DT 50%	0,460356284	1,5082E-05	0,012782612	0,003442	0,15159947	0,25827
DT 75%	0,747103865	8,62241E-06	1,11754E-05	0,000681	0,002534995	0,344688
DT 90%	0,112455142	5,70614E-07	9,16735E-10	0,000603	1,51599E-05	0,068264

* *semnificativ* ** *f. semnificativ*	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
PR	*	*				
PA	*	*	*			
DT 25%	**	**	**	*		*
DT 50%		**	*	**		
DT 75%		**	**	**	**	
DT 90%		**	**	**	**	*

îmbătrânirii (1). Cu toate acestea la iepure s-a observat că expresia schimbătorului Na-Ca şi densitatea curentului sunt mai mari la iepurele nou-născut faţă de adult (17).

În ceea ce priveşte modificarea mişcărilor K^+ se menţionează că curentul tranzitor spre exterior (I_{to}) şi într-o măsură mai mică curentul rectificator spre interior (I_{K1}) sunt modificate cu vârsta, dar se ştie mai puţin despre rectificatorul întârziat (I_K) şi componentele sale rapidă şi lentă (I_{Kr}, I_{Ks}) (4, 18).

Energetica miocardică este afectată deoarece nivelele de ATP şi CF sunt reduse cu până la 20% din cauza tulburărilor funcţiei mitocondriale (14). Răspunsul inotrop mai scăzut se datoreşte unei transmisii α şi β adrenergice defectuoase în care este implicată hidroliza fosfoinozitidelor şi a adenilciclazei (14). Radicalii liberi ai O_2 contribuie la modificările din senescenţă prin afectarea genomilor nucleari şi mitocondriali, a membranei precum şi a altor componenţi celulari (14). Modificările inimii datorită vârstei sunt legate de cele ale stării tiroidei, reducerea funcţiei acesteia cu vârsta fiind cunoscută (7, 8).

La om, în celulele atriale la copii de 3, 14 ani şi adulţi nu s-au găsit modificări ale canalelor de Ca^{2+} privind: densitatea curentului, inactivarea de echilibru, cinetica refacerii după inactivare (15). Totuşi s-au observat diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte cinetica inactivării curentului de Ca^{2+}. Inactivarea este de două ori mai rapidă la miocardul atrial al copiilor ceea ce ar explica durata mai scurtă a PA la copii faţă de adulţi.

Se poate afirma că prelungirea duratei PA şi modificările mişcărilor intracelulare ale Ca^{2+} joacă un rol important în influenţarea cuplului excitaţie- contracţie a cărui modificare are un rol adaptativ în cursul îmbătrânirii. Alungirea desfăşurării mişcărilor Ca^{2+} influenţează fenomenele contractile dependente de interacţiunea între Ca^{2+} şi miofilamente, timpul dezvoltării amplitudinii maximale a forţei de contracţie, timpul de relaxare, capacitatea de scurtare a miofilamentelor.

BIBLIOGRAFIA

1. Abete P., Ferrara N., Cioppa A., Ferrara P., Bianco S., Calabrese C., Napoli C., Rengo F., The role of aging on the control of contractile force by Na(+)-Ca2+ exchange in rat papillary muscle, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 1996, 51, M251-9.
2. Besse S., Delcayre C., Chevalier B., Hardouin S., Heymes C., Bourgeois F., Moalic J.M., Swynghedauw B., Is the senescent heart overloaded and already failing?, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1994, 8, 581-587.
3. Bosker H., Drake Holland A.J., ter Keurs H.E., Noble M.I., Passingham J.E., Pepper J.R., Main M.J., Wanless R.B., On the change of cardiac action potential with age: a study in dogs, *Cardiovasc. Res.*, 1985, 19, 674-678.
4. Cerbai E., Barbieri M., Li Q., Mugelli A., Ionic basis of action potential prolongation of hypertrophied cardiac myocytes isolated from hypertensive rats of different ages, *Cardiovasc. Res.*, 1994, 28, 1180-1187.
5. Cerbai E., Guerra L., Varani K., Barbieri M., Borea P.A., Mugelli A., Beta-adrenoceptor Subtypes in young and old rat ventricular myocytes: a combined patch-clamp and binding study, *Br. J. Pharmacol.*, 116, 1835-1842.
6. Charpentier F., Rosen M.R., Beta-adrenergic regulation of action potentials and automaticity in young and adult canine purkinje fibers, *Am. J. Physiol.*, 1994, 266, H2310-9.
7. Di Meo S., de Martino Rosaroll P., Piro M.C., De Leo T., Modification of electrophysiological properties of rat heart with age, *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.*, 1992, 100, 7-11.
8. Felzen B., Rubinstein I., Lotan R., Binah O., Developmental changes in ventricular action potential properties in Guinea-pigs are modulated by age- related changes in the thyroid state, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1991, 23, 787-794.
9. Haddock P.S., Artman M., Coetzee W.A., Influence of postnatal changes in action potential duration on Na-Ca exchange in rabbit ventricular myocytes, *Pflugers Arch.*, 1998, 435, 789-795.
10. Katano Y., Kennedy R.H., Stemmer P.M., Temma K., Akera T., Aging and digitalis sensitivity of cardiac muscle in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 1985, 113, 167-178.
11. Klausner S.C., Schwartz A.B., The aging heart, *Clin. Geriatr. Med.*, 1985, 1, 119-141.
12. Kreher P., Ristori M.T., Corman B., Verdetti J., Effects of chronic angiotensin I-converting enzyme inhibition on the relations between ventricular action potential changes and myocardial hypertrophy in aging rats, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, 25, 75-80.
13. Lakatta E.G., Similar myocardial effects of aging and hypertension, *Eur. Heart J.*, 1990, 11 (Suppl G), 29-38.
14. Muscari C., Caldarera I., Rapezzi C., Branzi A., Caldarera C.M., Biochemical correlates with miocardial aging, *Cardioscience*, 1992, 3, 67-78.
15. Roca T.P., Pigott J.D., Clarkson C.W., Crumb W.J. Jr., L-type calcium current in pediatric and adult human atrial myocytes: evidence for developmental changes in channel inactivation, *Pediatr. Res.*, 1996, 40, 462-468.
16. Spadari R.C., De Moraes S., Aging and rat pacemaker sensitivity to beta-adrenoceptor agonists, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1987, 20, 591-594.
17. Untereker W.J., Danilo P., Jr. and Rosen M.R., Developmental changes in action potential duration, refractoriness and conduction in the canine ventricular conducting system, *Pediatr. Res.*, 1984, 18, 53-58.
18. Wang L., Feng Z.P., Kondo C.S., Sheldon R.S., Duff H.J., Developmental changes in the delayed rectifier K^+ channels in mouse heart, *Circ. Res.*, 1996, 79, 79-85.
19. Yabek S.M., Kato R., Ikeda N., Singh B.N., Effects of flecainide on the cellular electrophysiology of neonatal and adult cardiac fibers, *Am. Heart J.*, 1987, 113, 70-76.
20. Zhou Y.Y., Lakatta E.G., Xiao R.P., Age-associated alterations in calcium current and its modulation in cardiac myocytes, *Drugs Aging*, 1998, 13, 159-171.

NOUTATE

PROGRESE ÎN MONITORIZAREA DINAMICII PARIETALE CARDIACE

Ecografia oferă cardiologului posibilitatea de a identifica stări de patologie (cardiopatia ischemică sau cardiomiopatia hipertrofică), de a localiza zone de infarct miocardic sau de a monitoriza evoluţia în timp a unei afecţiuni cardiace. Ecografia oferă şi posibilitatea monitorizării *on-line* a dinamicii parietale cardiace. Progrese în acest domeniu sînt oferite de introducerea unei tehnologii noi, denumite *Automated Segmental Motion Anlaysis* (**A-SMA**), bazată pe principii de imagistică dinamică (**KI**). Tehnologia **KI** ((**KI**-*Kinetic Imagistic Technology*) este capabilă să identifice şi să redea grafic pe baza unui cod al culorilor limita dintre cavitatea ventriculară şi endocard, identificată pe baza diferenţei de intensitate eco dintre aceste structuri. Cu sau fără sincronizare ECG, **KI** înregistrează dinamica parietală în timp, sub formă de cadre succesive (*frame-by-frame*). În timpul sistolei şi, respectiv, al diastolei, la fiecare 40 ms apare colorată diferenţa dintre poziţiile succesive ale suprafeţei endocardice. Dacă redarea pe display este sincronizată ECG, datele calculate sînt utilizate pentru prelucrarea *off-line* şi sincronizarea cu imaginile eco în mod B. Trei variante de prezentare a rezultatelor **KI** pot fi utilizate : codul Rainbow, bazat pe un spectru între roşu şi albastru (util în cazurile de sincronizare ECG) ; scala gri ; scala specială pentru modul 'continuu', în care mişcarea actuală este prezentată în roşu. Tehnologia **A-SMA** împarte cavitatea cardiacă în 2, 4 sau 6 segmente şi calculează în dinamică aria fiecărui segment. Sînt redate şi calculate modificările de suprafaţă corespunzătoare ciclului cardiac (**FAC**-*Fractional Area Change*), utilizînd un cod grafic în care culoarea unei coloane verticale corespunde fazei ciclului cardiac, iar amplitudinea ei-valorii **FAC**. Devine posibilă, în diverse variante grafice, realizarea unei analize cantitative a funcţiei cardiace, pe baza evaluării complexe a dinamicii fiecărei zone din suprafaţa cardiacă şi a identificării defectelor locale sau regionale de dinamică miocardică. O altă facilitate oferită de tehnologia ALOKA este reprezentată de explorarea Doppler tisulară (**TDI** - *Tissue Doppler Imaging*), care poate fi adaptată pentru evaluarea dinamicii parietale miocardice. Principiul tehnicii şi codul culorilor în prezentarea rezultatelor sînt similare tehnicii Doppler clasice ; dar fenomenele evaluate sînt reprezentate de mişcarea cu amplitudine mare şi velocitate mică a miocardului ventricular, în timp ce deplasarea coloanei sanguine este eliminată prin utilizarea unor niveluri optime de filtrare. Un avantaj cert al tehnicii **TDI** este dat de posibilitatea înregistrării dinamii intramiocardice, care corespunde grosimii peretelui ventricular. Utilizarea **TDI** în mod M devine foarte utilă, întrucit rezoluţia temporală înaltă permite vizualizarea mişcărilor rapide ale miocardului. *HospiMedica International*, 2000, 18 (4), 7.

F. Filip

ROLUL TESTĂRII DE EFORT ÎN EVALUAREA CAPACITĂŢII FUNCŢIONALE LA PACIENŢI CU DISFUNCŢIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ DE CAUZĂ ISCHEMICĂ

F. Mitu*, Magda Mitu, G.I. Pandele***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
*Facultatea de Medicină
Clinica a VI-a Medicală
**Spitalul Clinic de Recuperare
Clinica a VI-a Medicală

THE ROLE OF EXERCISE TESTING IN EVALUATION OF FUNCTIONAL CAPACITY AT PATIENTS WITH ISCHEMIC VENTRICULAR DYSFUNCTION (Abstract) : The assessment of functional capacity represents an important parameter in the prognostic stratification of patients with heart failure. The **objective** of the paper is the testing of exercise capacity at patients with ischemic ventricular dysfunction. **Methods**. There have been selected 80 patients with coronary heart disease (old myocardial infarction, angina pectoris, ischemic cardiomiopaty) admitted in the Department of Internal Medicine, Rehabilitation Hospital, Iasi, during 1.01.1998-31.12.1999. They were divided into two groups : group A (46 patients) with proper ventricular function and ejection fraction (EF) above 50% and group B (34 patients) with EF under 50%. They underwent exercise testing at the ergometric bycicle. **Results**. Patients of group B had higher values of resting heart rate (74 ± 9 vs 70 ± 11, p=0.04). There were registered similar levels at the maximal exercise at both groups (time-tension index, watt, MET). The evolution of the group with ventricular dysfunction is distinguished by a lower length of time of exercise (8.6 ± 4.4 vs 9.8 ± 5.2 min, p=0.05) and by a significantly greater value of the ST depression (1.6 ± 1.4 vs 0.9 ± 1.1 mm, p=0.01). **Discussion and conclusions**. The higher resting heart rate at patients with heart failure suggests the activation of neuroumoral mechanisms, especially the adrenergic activation. These patients reach maximal levels similar to those with good systolic function but in a shorter length of time, due to a physiscal deconditioning or to the same neuroumoral mechanisms. Ischemia is higher at these patients. **Key words** : EXERCISE TESTING, HEART FAILURE, FUNCTIONAL CAPACITY.

Capacitatea de efort este redusă în insuficienţa cardiacă datorită deficitului mecanismelor centrale şi periferice de adaptare la efort (1, 2). Performanţa ventriculară alterată determină, în mare măsură, scăderea capacităţii maxime de efort. Totuşi nu există o corelaţie strânsă între performanţa ventriculară stângă şi capacitatea de efort a bolnavilor cu insuficienţă cardiacă. La variaţia capacităţii funcţionale, contribuie mai mulţi factori, printre care gradul de antrenament fizic al pacienţilor, precum şi variabilitatea perceperii dispneii şi oboselii musculare. În consecinţă, la pacienţii coronarieni cu insuficienţă cardiacă, pe lângă aprecierea funcţiei ventriculare stângi, este absolut necesară evaluarea capacităţii de efort prin testarea de efort (3, 4, 5).

În acord cu aceste date, obiectivul lucrării îl constituie evaluarea capacităţii funcţionale, a bolnavilor cu insuficienţă cardiacă de cauză ischemică, prin testare de efort la cicloergometru.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost cuprinşi în studiu pacienţii cu insuficienţă cardiacă internaţi în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi în intervalul 01.01.1998 - 31.12.1999. Au fost excluşi bolnavii care erau cunoscuţi sau recent diagnosticaţi cu valvulopatii mitrale sau aortice cu evoluţie spre insuficienţă cardiacă, cu valvuloplastii, cei cu cord pulmonar cronic. Au fost admişi în studiu pacienţi cu diferite forme de cardiopatie ischemică cronică: infarct miocardic cronic, angină pectorală stabilă, fibrilaţie atrială cronică de cauză ischemică, cardiomiopatie ischemică, bolnavi cu angioplastie percutană transluminală (cu sau fără stent), cu by-pass aorto-coronarian; au mai fost admişi pacienţi cu hipertensiune arterială complicată cu cardiopatie hipertensivă şi ischemică şi cu evoluţie spre disfuncţie cardiacă sistolică şi/sau diastolică sau cu fenomene clinice de insuficienţă cardiacă.

Astfel, lotul a fost format din 80 pacienţi care au fost examinaţi clinic, ulterior electrocardiografic şi ecografic. Examenul ecocardiografic a fost cel care a separat pacienţii în două grupe: grupul A, cu FE peste 50% (n=46) şi grupul B cu FE sub 50% (n=34). Datorită numărului mic al bolnavilor cu FE sub 40% care au urmat testarea de efort (3), aceştia au fost incluşi în grupul B.

Protocolul de testare a fost cel clasic (25W, 3 min pe treaptă), până la atingerea frecvenţei cardiace maxime sau până la apariţia simptomelor cardiace sau altor simptome ce au determinat întreruperea testului. La pacienţi cu capacitate redusă de efort, s-a efectuat testarea la trepte mai mici (15-20 W, 2 min) până la apariţia dispneii sau oboselii. Rezultatele testului au permis încadrarea în clase de severitate funcţională. Testarea s-a efectuat pe echipament Siemens computerizat.

Au fost analizaţi următorii parametri: tensiunea arterială, frecvenţa cardiacă, indicele tensiune-timp în repaus şi la nivelul maxim de efort, nivelul energetic la efortul de vârf (watts, METs), durata efortului, modificările electrocardiografice, cuantificarea efortului după scala de autopercepţie Borg, cuantificată de la 1 la 20.

Baza de date a fost alcătuită în program FoxPro, iar analiza statistică în EPI/INFO v.6. Au fost calculate mediile, deviaţiile standard, mediana, modulul, diferenţele între valorile maxime şi minime ale valorilor numerice,eroarea medie a mediei aritmetice şi procentul de eroare medie a acesteia. Pentru testarea semnificaţiei diferenţei dintre două frecvenţe a fost folosit testul chi pătrat; dacă o variabilă avea valori numerice sub 10, s-a aplicat corecţia Yates. Pentru testarea semnificaţiei diferenţei între două valori medii a fost utilizat testul „t" Student. Au fost calculate, unde era necesar, ecuaţiile de regresie şi coeficienţii de corelaţie.

REZULTATE

Cei 80 pacienţi au avut vârsta între 30-72 ani, cu predominanţa decadelor 40-69 ani (fig. 1). Repartiţia pe decade de vârstă a celor două grupe nu arată diferenţe semnificative (fig. 2). Vârsta medie a grupului A a fost de 50,7 ± 9,4 ani, iar cea a grupului B de 53,8 ± 8,9 ani, fără semnificaţie statistică.

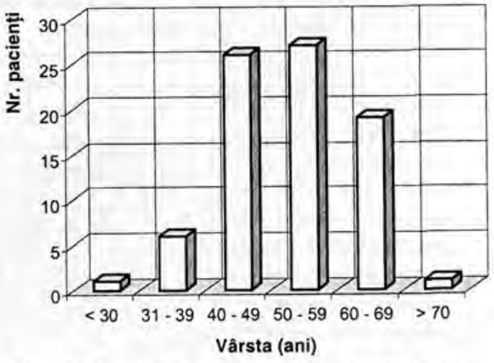


Fig. 1. Repartiţia pe decade de vârstă a lotului studiat (80 pacienţi).

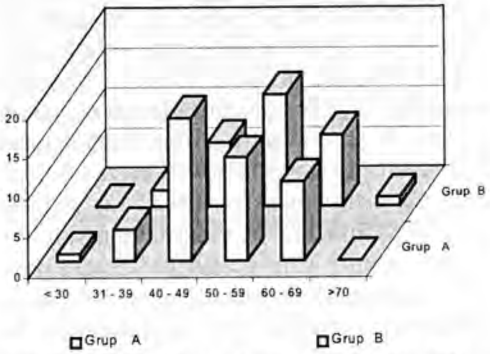


Fig. 2. Repartiţia pe decade de vârstă a celor două grupe

Din punct de vedere al sexului, au predominat bărbaţii, atât la grupul A (40p - 87%), cât şi la grupul B (30p - 88%) (fig. 3).

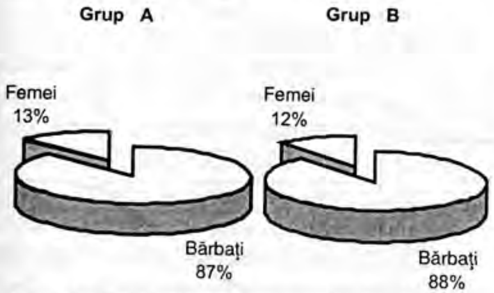


Fig. 3. Repartiţia pe sexe a celor două grupe

La pacienţii supuşi testării de efort, prevalenţa infarctului miocardic în antecedente este mai mare la grupul A, cu FE peste 50%: 34 pacienţi (74%) în grupul A faţă de 21 pacienţi (62%) în grupul B, p=0,004 (fig. 4).

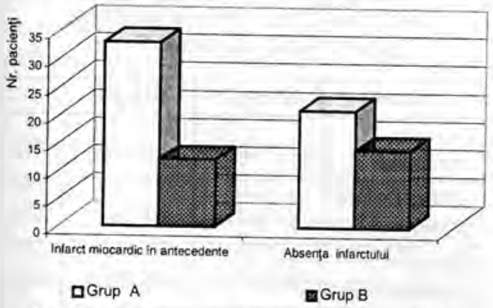


Fig. 4. Prevalenţa infarctului miocardic în antecedente la cele două grupe.

Analiza principalilor parametri hemodinamici clinici de repaus, înaintea testării, arată valori similare ale TAS şi TAD. Frecvenţa cardiacă (FC) are nivele mai ridicate la grupul B (74 ± 9 bătăi/min) faţă de grupul A (70 ± 11 bătăi/min, p = 0,04). Indicele tensiune-timp (ITT) a avut valori apropiate (tabelul 1).

Testarea de efort s-a întrerupt: la atingerea FC maxime teoretice (test maximal), la o FC maximă sub nivelul celei teoretice (80-90%), la apariţia simptomelor cardiace (dispnee, durere anginoasă) care au impus oprirea testării (limitat de simptome cardiace), la apariţia unor simptome din partea altor organe şi sisteme care au determinat oprirea testării (limitat de alte simptome). Raportate la nivelul maxim de efort astfel atins, nu au fost diferenţe între grupe (fig. 5).

TABELUL 1

Parametrii clinici de repaus la cele două grupe

Parametru	Grup A	Grup B	P
TAS (mmHg)	130±14	128±14	NS
TAD (mmHg)	82±9	79±11	NS
FC (bătăi/min)	70±11	74±9	0,04
ITT (TASxFC)	9070±1932	9558±1733	NS

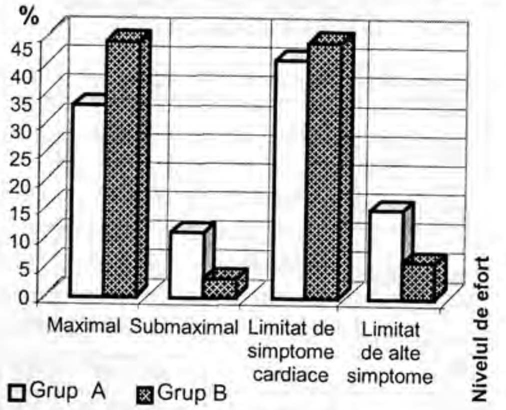


Fig. 5. Cauze de întrerupere a testării de efort la grupele studiate.

La nivelul maxim de efort au fost determinaţi principalii parametri hemodinamici: tensiunea arterială, frecvenţa cardiacă, ITT, încărcarea mecanică (Watts) şi s-a determinat indirect consumul energetic (MET). Valorile acestor indicatori sunt sensibil egale la ambele grupe, deci atât pacienţii cu FE bună, cât şi cei cu FE mică au atins nivele similare de efort (tabelul 2, fig. 6).

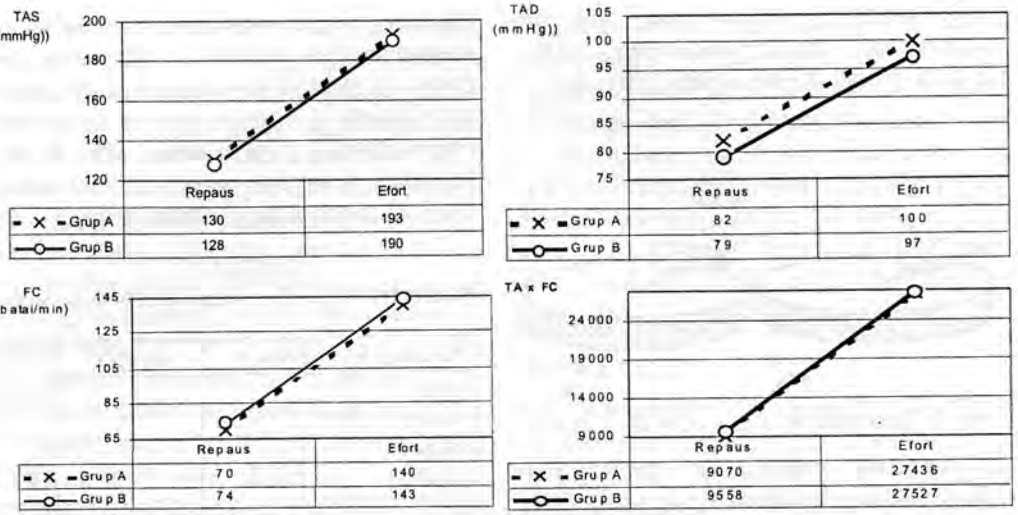


Fig. 6. Evoluția principalilor parametri hemodinamici în cursul testării de efort la cele două grupe.

TABELUL 2

Evoluția parametrilor hemodinamici la nivelul maxim de efort

Parametru	Grup A	Grup B	P
TAS (mmHg)	193±32	190±32	NS
TAD (mmHg)	100±11	97±10	NS
FC (bătăi/min)	140±26	143±26	NS
ITT (TASxFC)	27436±7772	27527±8052	NS
Watt	95±55	96±50	NS
MET	6,14±2,75	6,11±2,21	NS

Principalele simptome cardiace care au determinat oprirea testării, durerea anginoasă și dispneea, au apărut la 39% din bolnavii grupului A și 41% din cei ai grupului B. Pentru aprecierea subdenivelării ST la testele pozitive, s-a calculat o medie, la fiecare grupă, a subdenivelării ST. Rezultatul este o valoare semnificativ mai mare a subdenivelării la grupul B (1,6 ± 1,4 mm) față de grupul A (0,9 ± 1,1 mm, p = 0,01), sugerând faptul că ischemia este mai frecventă la efort la pacienții cu FE diminuată (tabelul 3).

TABELUL 3

Aprecierea durerii anginoase, ischemiei (ecg), duratei efortului și percepției sale (scala Borg)

Criteriu	Grup A	Grup B	P
Durerea anginoasă	18 p (39%)	14 p (41%)	NS
Subdenivelare ST (mm)	0,9±1,1	1,6±1,4	0,01
Durata efortului (min)	9,8±5,2	8,6±4,4	0,01
Scala Borg	15±2	15±3	NS

S-a măsurat durata totală a efortului la testul de efort, până la momentul opririi sale, la grupele A și B ; comparația între ele indică o durată mai mică de efort la grupul B (9,8 ± 5,2 min) față de grupul A (8,6 ± 4,4 min, p=0,01). Faptul că pacienții cu FE sub 50% ating parametri de efort similari cu cei cu FE peste 50%, dar într-un interval de efort mai mic arată prezența unui grad de dezadaptare la exercițiu.

Aprecierea subiectivă a nivelului de efort a fost făcută cu ajutorul scalei Borg, gradată de la 1 (efort foarte, foarte ușor) la 20 (efort extrem de greu). Bolnavii ambelor grupe au apreciat efortul la nivele asemănătoare (tabelul 3).

DISCUȚII

Testarea de efort reprezintă o măsură de apreciere a capacității funcționale în insuficiența cardiacă, dată fiind corelația relativ slabă dintre severitatea disfuncției miocardice și alterarea capacității de efort. Pacienții supuși testării de efort au avut disfuncție cardică ușoară și moderată, fapt ce ar explica diferența mică între grupe în ceea ce privește nivelul maximal de efort și consumul energetic la efort maxim. Totuși, bolnavii cu disfuncție cardiacă ajung la efortul maxim într-un interval de timp mai mic, iar durata efortului este mai scurtă, indicând dezadaptare la efort mai mare, probabil prin intervenția acelorași mecanisme neuroumorale, cu precădere a sistemului simpatic. Pacienții pleacă de la o frecvență cardiacă de repaus mai mare și ajung mai rapid la nivelul ei maximal, scăderea variabilității frecvenței cardiace fiind o caracteristică a bolnavilor cu insuficiență cardiacă.

Totodată, testarea de efort a relevat și prezența ischemiei miocardice de efort (caracterizată prin subdenivelare ST) în proporție mai mare la acești pacienți. Durerea anginoasă nu este totuși un simptom caracteristic, ceea ce presupune fie că pacienții sunt limitați la efort în primul rând de dispnee, fie că dezvoltă ischemie silențioasă.

În evaluarea pacientului cu insuficiență cardiacă, în particular de cauză ischemică, se impune un bilanț clinic cât mai complet, urmat de un protocol de investigare care să ofere informații privitoare la severitatea afectării cardiace și la răsunetul acesteia asupra capacității funcționale. Evaluarea este indispensabilă în stratificarea bolnavilor în grade de risc, pentru inițierea tratamentului optim medicamentos, pentru formularea indicației de revascularizare miocardică, pentru stabilirea oportunității de formulare a indicației de efort fizic și nivelul acestuia.

CONCLUZII

- Pacienții cu disfuncție miocardică prezintă o frecvență cardiacă de repaus mai mare, probabil ca expresie a activării sistemelor neuroumorale, în particular a sistemului adrenergic.
- Ei pot atinge nivele de efort apropiate celor cu contractilitate miocardică normală, dar într-un interval de timp mult mai scurt ; cauza ar putea fi dezadaptarea fizică la efort și/sau intervanția acelorași mecanisme neuroumorale.
- Modificările ecg de tip ischemic apar mai precoce și sunt mai accentuate la grupul cu disfuncție ventriculară.

BIBLIOGRAFIE

1. Branea I., Zdrenghea D., Recuperarea insuficienței cardiace, în *Recuperarea bolnavilor cardio--vasculari*, Ed. Clusium, Cluj-Napoca, 1995, 247.
2. Broustet J.P., Douard H., Readaptation et insuffisance cardiaque, în *Médicorama*, 1995, 304, 67.
3. De Vries R.J., Van Veldhiusen D.J., Dunselman P.H., Van der Veer N., Crijns H.J., Physiological parameters during the initial stages of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. Their value in the assessement of clinical severity and prognosis, *Eur Heart J*, 1997, 18, 1921.
4. Gullestad L., Meyers J., Ross H., Rickerbacher P., Slauson S., Serial exercise testing and prognosis in selected patients considered for cardiac transplantion, *Amer Heart J*, 1998, 135, 221.
5. Steele I.C., Moore A., Nugent A.M., Riley M.S., Campbell N.P., Nicholls D.P., Noninvasive measurement of cardiac output and ventricular ejection fractions in chronic cardiac failure ; relationship to impaired exercise tolerance, *Clinical Science*, 1997, 93, 195.

NOUTATE

CUM POATE FI REDUSĂ BOALA CORONARIANĂ LA FEMEILE DUPA MENOPAUZĂ

Date recente arată că femeile după menopauză au un risc de 30% pentru apariţia cardiopatiei ischemice (CI) comparativ cu riscul de 3% pentru apariţia cancerului de sân sau a osteoporozei. Manifestările CI şi a infarctului miocardic apar la femei cu aproximativ 10-20 ani mai târziu faţă de barbaţi. Deşi modificările hormonale explică parţial apariţia CI la femeile post menopauză, în prezent se consideră că intervin şi alţi factori în apariţia bolii. **Fumatul** este un factor de risc major la femei, fiind asociat cu o creştere de 300% a riscului de evenimente acute coronariene. Beneficiile renunţarii la fumat (reducerea cu 20% a mortalitaţii prin CI după 2 ani de la oprirea fumatului) au fost asociate cu reducerea riscului de CI. Aceste beneficii nu sunt dependente de vârsta. **Dislipidemia** este de asemenea un factor de risc. Nivelele lipoproteinelor cu densitate joasa (LDL-col) sunt mai crescute la femeile post menopauză comparativ cu barbaţi de aceeasi vârsta. HDL-col este un predictor major al riscului pentru CI atât la femeile în perioada pre sau post menopauză şi atât scăderea HDL-col cât şi creşterea nivelelor trigliceridelor plasmatice sunt de asemenea markeri de risc pentru CI la femei. Marile trialuri de prevenţie primară sau secundară au aratăt beneficiile terapiei hipolipemiante atât la femei cât şi la barbaţi. Scăderea lipidelor prin dietă, modificarea stilului de viaţă sau terapia hipolipemiantă trebuie să fie luată în considerare la femeile postmenopauză îndeosebi la cele cu alţi factori de risc sau la femeile cu CI. Hipertensiunea este de asemenea un factor de risc prezent la 70% din femeile peste 65 de ani Atât tensiunea arteriala sistolică cât si diastolică sunt asociate cu creşterea riscului de CI. Tratamentul cu succes al hipertensiunii sistolice la femei aşa cum s-a arătat în recentul studiu SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) a redus riscul de accident vascular cerebral cu 36% şi evenimentele cardiovasculare cu 25%. **Sindromul metabolic** (diabetul noninsulinodependent, hipertrigliceridemia, hipertensiunea şi obezitatea) are prevalenţă crescută la femeile postmenopauză şi reprezintă alţi factori de risc importanţi asociaţi cu cresterea morbidităţii si mortalităţii prin CI. **Controlul greutăţii, efortul fizic efectuat cu regularitate, dieta incluzând antioxidanţi, modificarea factorilor psihosociali şi schimbările în stilul de viaţă** reprezinta elemente importante în reducerea riscului CI. **Rolul terapiei hormonale.** Studii observaţionale au arătat o rată scazută a CI la femeile care au primit terapie de substitutie hormonală comparativ cu cele care nu au utilizat terapia hormonală. Estrogeni reduc LDL-col si cresc HDL-col, cresc funcţia endotelială şi reduc nivelele fibrinogenului plasmatic. Studiile actuale sunt contradictorii. Astfel unul din cele mai recente studii HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, nu a arătat (pe o perioada de urmărire de 4 ani la femei post menopauză ce au urmat tratament cu estrogeni si medroxiprogesteron acetat) o reducere a evenimentelor cardiovasculare la femeile post menopauză cu CI. (Kaski J. C., *J. Europ. Cardiol.*, 2000, V,22)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

TRATAMENTUL CU TIROXINĂ AL NODULILOR TIROIDIENI BENIGNI

Carmen Vulpoi, E. Zbranca, Voichiţa Mogoş, Cristina Preda, Corina Găleşanu, Maria-Christina Ungureanu, Delia Gabriela Ciobanu, D.D. Brănişteanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Endocrinologie

THYROXINE THERAPY IN BENIGN THYROID NODULES (Abstract): Levothyroxine (LT_4) treatment in benign thyroid nodules is a controversial management. The favorable response varies between 10-60%, being, in some studies, comparable between treated and untreated groups. The aim of this study was to evaluate the response of uninodular goiter at the LT_4 treatment, in comparison with untreated patients. The study group (S) included 53 patients diagnosed with nodular goiter, treated with LT_4 for 1 year. 26 patients with nodular goiter, age and sex-matched, untreated, constituted the control group (C). All patients were from a minor iodine deficient area. The including criteria were euthyroidism, single nodule, solid (ultrasonography), cold (scintigraphy), and benign (FNAB). After 1 year mean nodular volume had a significant decrement in both groups, higher in group S (35%: from 7.8 to 5.2 mL, $p = 0.0098$) than in group C (25%: from 8.4 to 5.9 mL, $p = 0.026$). Linear regression showed a slight correlation between the nodular decrement and the initial volume ($r = 0.23$): the responders percentage was higher in nodules with a volume <5 ml than in those with volume >5 ml (51.5% vs o 19.6%, $p<0.0001$). The evolution of treated nodules seamed to be better than of the untreated ones, but the differences were only slightly significant. We believe that the evolution of thyroid nodules under LT_4 treatment can be influenced by the iodine supply, since in most of the studies from minor iodine deficiency regions (Europe, South America) the response is better than in regions with sufficient iodine supply (North America). Knowing the potential side effects of LT_4 therapy, this kind of management of benign thyroid nodules should be reserved to selected cases. **Key words**: THYROID NODULE, THYROXINE TREATMENT, THYROID ULTRASONOGRAPHY

În mod clasic, nodulii tiroidieni care nu necesită de la început intervenţie chirurgicală (fără tulburări de compresiune sau suspiciune de malignitate) sunt fie supravegheaţi, fie trataţi medicamentos. Tratamentul se face cu tiroxină (LT_4), într-o doză în general suficientă pentru a scădea TSH între 0,1-0,5 mUI/l (nu nedetectabil, pentru a nu determina o tirotoxicoză iatrogenă) (13, 15).

Ca principiu, acest tip de tratament pare justificat: reducerea TSH şi a efectului său de stimulare a creşterii ţesutului tiriodian ar determina şi o reducere a dimensiunilor nodulului sau cel puţin ar preveni creşterea sa ulterioară. Amintim faptul că, pornind de la acest principiu, tratamentul cu T_4 a fost utilizat în trecut, pe termen scurt, şi pentru diferenţierea nodulilor benigni (care ar trebui să scadă) de cei maligni (care nu ar fi influenţaţi de tratament). Desigur, posibilitatea stabilirii cu mare acurateţe a diagnosticului de malignitate sau benignitate prin FNAB nu justifică metoda mai sus enunţată, la care în prezent s-a renunţat (7, 13, 14, 16).

Terapia cu LT_4 a nodulilor tiroidieni rămâne totuşi controversată. Pe de o parte, rata de răspuns la tratament (reducerea volumului nodular) variază, în funcţie de studiu, între 9-61% (2), iar în ultimul deceniu o serie de studii (3, 5, 12) au demonstrat că proporţia de noduli care scad sub tratament cu LT_4 nu diferă semnificativ de cea a nodulilor care scad spontan, în absenţa tratamentului. Pe de altă parte, efectele adverse ale acestui tratament, mai ales la persoanele în vârstă (afectare cardiacă, osteoporoză), ridică problema oportunităţii sale.

Pornind de la aceste date ne-am propus să evaluăm gradul de răspuns la pacienţii cu guşă uninodulară trataţi cu levotiroxină comparativ cu un grup de pacienţi netrataţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul cuprinde 79 pacienţi (64 femei şi 15 bărbaţi) între 22 şi 70 ani (44,8 ± 13,7 ani) provenind dintr-o zonă cu deficit minor de iod, diagnosticaţi cu guşă uninodulară.

Nodulul, decelat palpator, a fost confirmat ecografic (aparat Concept/L/C, sondă liniară de 7,5 MHz), caracteristicile sale ultrasonografice fiind cele care au stabilit natura solidă (aspect parenchimatos sau mixt) sau chistică (aspect transonic). Au fost excluşi nodulii cu o componentă chistică >10%. Volumele au fost calculate folosind formula elipsoidului de rotaţie ($L \times l \times g \times \pi/6$), în care $\pi/6$ a fost considerat 0,52.

În vederea excluderii caracterului hiperfixant al nodulului, care contraindică tratamentul cu tiroxină, la toţi pacienţii s-a efectuat examenul scintigrafic.

Puncţia cu ac subţire (FNAB) s-a efectuat de asemenea la toţi subiecţii. Au fost incluşi în studiu numai nodulii cu aspect cert benign.

Criteriile de includere în lotul studiat au fost deci: nodul unic, predominant solid, hipo/acaptor scintigrafic, benign citologic.

Din cei 79 pacienţi, 53 (43 femei şi 10 bărbaţi) au fost trataţi cu LT_4 (109 ± 21 µg/zi), iar 26 (21 femei şi 5 bărbaţi) nu au primit tratament. Administrarea sau nu a tratamentului a fost decisă în funcţie de preferinţa pacientului şi de eventualele afecţiuni asociate care ar fi putut reprezenta un risc în administrarea tiroxinei. Examenul ecografic a fost repetat după 1 an (10 ± 2 luni).

Rezultatele au fost analizate statistic utilizând programul Sigma Stat. S-au efectuat testul t pentru a compara rezultatele şi regresia liniară pentru a analiza eventualii factori responsabili de apariţia sau nu a răspunsului terapeutic.

REZULTATE

Caracteristicile celor două grupuri studiate nu erau diferite statistic nici ca structură pe sexe (p = 0,98) şi vârste (p = 0,40), nici în ceea ce priveşte volumul iniţial tioridian (p = 0,48) şi nodular (p = 0,93).

După 1 an, atât volumul tiroidian cât şi cel nodular scăzuseră semnificativ în lotul tratat (lot de studiu - S). Volumul tiroidian mediu scăzuse de la 21,81 ± 10,59 la 17,59 ± 9,7 ml (p = 0,03), iar volumul nodular scăzuse de la 7,76 ± 6,9 la 5,22 ± 5,4 ml (p = 0,0098). Scăderea medie a volumului nodular a fost de 34,36%.

La pacienţii netrataţi (lot control - C), după 1 an, volumul tiroidian mediu era mai mic decât iniţial, dar diferenţa nu era semnificativă statistic: de la 22,6 ± 7,57 la 20,14 ± 7,55 ml (p = 0,06). Volumul nodular a scăzut şi el, de data aceasta scăderea fiind semnificativă: de la 8,4 ± 4,07 la 5,87 ± 2,5 ml (p = 0,026 - indice totuşi mai puţin bun decât la lotul tratat) (fig. 1). Scăderea medie a volumului tiroidian a fost 25,11%.

Deşi scăderea medie a volumului nodular la lotul S (34,36%) a fost mai mare decât în lotul C (25,11%), diferenţa a fost nesemnificativă statistic (p = 0,17).

Am făcut o împărţire a evoluţiei în funcţie de modificarea procentuală a volumului nodular: **ameliorare netă** = scădere >50%; **ameliorare parţială** = scădere <50% dar >20%; **staţionar** = variaţii între +20%/-20%; **agravare** = creşterea >20%.

Un procentaj mai mare de pacienţi din lotul S a avut o evoluţie favorabilă (77,4% vs. 65,4%), dar diferenţa nu a fost semnificativă statistic (p>0,05) (tab. I).

Nu am găsit, în ambele grupuri, diferenţe semnificative privind evoluţia, nici în funcţie de sex, nici în funcţie de grupe de vârstă (p>0,05).

TABEL I

Evoluţia nodulilor în cele două loturi

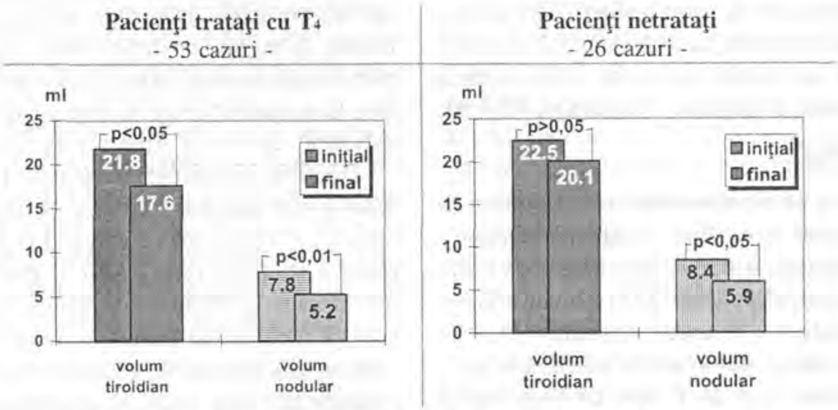
	Lot S	**Lot C**
Volum nodular (ml)		
iniţial	7,76	8,4
final	5,22*	5,87**
Scădere medie (%)	34,4%	25,11%
Evoluţia nodulului (% pacienţi)		
scădere > 50%	35,9	26,9
scădere < 50%	41,5	38,5
staţionar	15,1	26,9
creştere	7,5	7,7

p > 0,05

* - p<0,01, ** - p<0,05 volum final vs. volum iniţial

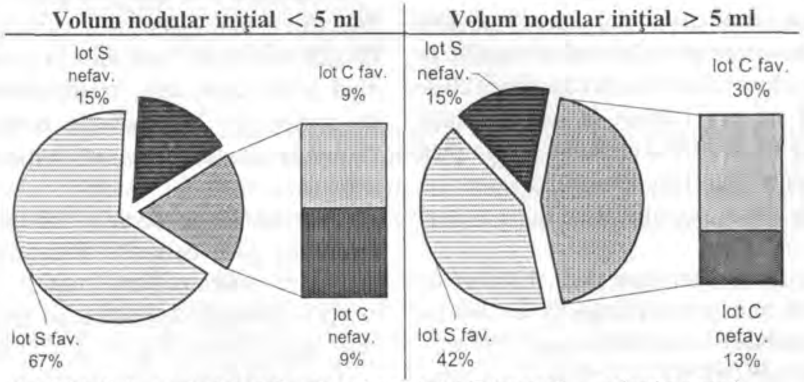
Regresia lineară a arătat o slabă corelaţie între volumul nodular iniţial şi scăderea volumului (r = 0,23). Am remarcat, pe întreg lotul, o diferenţă statistic semnificativă a numărului de răspunsuri pozitive (reducerea >50% a volumului nodular) între nodulii cu volum <5 ml şi cei cu volum >5ml (p = 0,02), evoluţia nodulilor mai voluminoşi fiind mai puţin bună (tab. II).

Evaluând separat, pe cele două subloturi, evoluţia în funcţie de volumul nodular iniţial (mai mic sau mai mare de 5 ml), am constatat că la cei netrataţi nu exista nici o diferenţă datorată acestuia (p = 0,29) în vreme ce la pacienţii trataţi cu LT_4 diferenţa era la limita


Pacienţi trataţi cu T_4 - 53 cazuri -

Pacienţi netrataţi - 26 cazuri -

Fig. 1. Evoluţia volumului tiroidian şi a volumului nodular după 1 an


Volum nodular iniţial < 5 ml

Volum nodular iniţial > 5 ml

lot S (studiu) - pacienţi trataţi cu levotiroxină, lot C (control) - pacienţi netrataţi
fav.- scăderea volumului nodular; nefav.- staţionar sau creşterea volumului nodular

Fig. 2. Evoluţia nodulilor în funcţie de volumul iniţial

TABEL II

Evoluţia nodulilor în funcţie de volumul iniţial pe ansamblul lotului

	Evoluţia volumului nodular				**total**
	↘ > 50%	**↘ < 50%**	**staţionar**	**↗**	
Volum < 5ml					
Nr.pacienţi	17	8	3	5	33
% pacienţi	51,5	24,2	9,1	15,2	100
Variaţia volumului nodular (%)	68,8±11,3	34,8±5,6	1,2±1,1*	-50,5±16,3	35,3 ± 44,5
Volum > 5ml					
Nr.pacienţi	9	24	12	1	46
% pacienţi	19,6	52,2	26,1	2,1	100
Variaţia volumului nodular (%)	61,5±12,1	34,8±7,8	8,1±6,2*	-32,9**	32,2 ± 22

* fiind vorba de variaţii între +20% şi -20% media a fost făcută pentru valorile absolute, ** un singur pacient

semnificaţiei statistice (p = 0,05). Astfel, din cei 33 noduli <5 ml, 27 au făcut parte din lotul tratat. 22 din aceştia (67%) au avut evoluţie favorabilă, faţă de doar 1/2 din cei 6 care nu au primit tratament, 2 din aceştia având chiar o creştere a volumului (fig. 2).

DISCUŢII

Conceptul clasic al utilităţii tratamentului cu levotiroxină în nodulii tiroidieni benigni a fost combătut, în 1987, de echipa de la Mayo Clinic condusă de Gharib.(5) Rata de scădere semnificativă a volumului nodular (>50%) găsită de aceşti autori a fost similară la pacienţii trataţi timp de 6 luni cu levotiroxină (28,5%) şi la pacienţii trataţi cu placebo (33,3%).

Rezultatele studiului lui Gharib au fost criticate deoarece unii din nodulii incluşi în studiu erau funcţionali sau predominant chistici, TSH nu era inhibat la toţi pacienţii trataţi, iar durata tratamentului a fost prea scurtă, unele studii demonstrând faptul că rezultatele devin semnificative după minim 9 luni (1, 4, 13).

Câteva studii ulterioare (3, 8, 12) conduc la concluzii asemănătoare grupului lui Gharib, scăderea nodulilor tiroideni cu sau fără tratament fiind similară şi atribuită evoluţiei naturale a nodulilor solitari benigni

Un număr similar de studii găsesc, dimpotrivă, o scădere semnificativă sub tratament a volumului nodular (1, 2, 9, 10, 11). De remarcat faptul că majoritatea acestor studii au fost efectuate în Europa sau în America Latină, în regiuni cu deficit iodat, ceea ce ar putea explica sensibilitatea mai mare a nodulilor la tratament decât în zone cu aport iodat suficient, cum ar fi America de Nord.

Două recente treceri în revistă (1998) ale datelor din literatură conduc la răspunsuri opuse, cel dintâi (6) remarcând o predominanţă a studiilor care găsesc o rată scăzută de răspuns, în vreme ce al doilea (17), care adaugă rezultatelor proprii o meta-analiză a datelor din literatură, găseşte un procentaj semnificativ mai mare de noduli care scad sub LT_4 decât în absenţa tratamentului.

Răspunsul este mai bun atunci când sunt împlinite o serie de condiţii legate de caracteristicile nodulului, unii autori sugerând, pornind de la aceste date, existenţa unui subset de „responderi" - pacienţi care ar putea răspunde semnificativ la tratamentul cu tiroxină.

Procentajul de pacienţi cu evoluţie net favorabilă găsit de noi este în jur de 30%, mai mare pentru pacienţii trataţi, dar fără a exista o diferenţă semnificativă statistic între cele două subloturi (p = 0,178) (tab. III).

Comparând volumele nodulare iniţiale se observă că, după lotul lui Reverter et al.(12), cele din lotul nostru sunt cele mai mari, apropiate însă de ale lui Papini (11) şi La Rosa

TABEL II

Evoluţia nodulilor în funcţie de volumul iniţial pe ansamblul lotului

	Gharib 1987	**Cheung 1989**	**Reverter 1992**	**Papini 1993**	**La Rosa 1995**	**Lima 1997**	**Vulpoi, 1998**
Nr.pacienţi	53	74	34	101	80	54	79
Durata tt (luni)	6	18	11	12	12	12	12
Vol. nodular*(ml)	3±2,6	nm	10,3±11,9	6,2±8,9	5,7±5,8	1,7±2,5	6,3±6,8
Evoluţie favorabilă** (% pacienţi)							
tiroxină	28,5	37,8	20	45	39	37	35,9
netrataţi	33,3	35,1	15	26	0	5	26,9

* fiind vorba de variaţii între +20% şi -20% media a fost făcută pentru valorile absolute, ** un singur pacient

(9). Întrucât dimensiunea iniţială a nodulului influenţează răspunsul la tratament, este posibil ca din această cauză procentajul de pacienţi cu evoluţie favorabilă din lotul nostru, ca şi diferenţa între pacienţii cu şi fără tratament, să fie ceva mai reduse.

Am constatat lipsa influenţei sexului şi/sau a vârstei supra tipului de răspouns şi o mult mai bună evoluţie a nodulilor cu volum iniţial mai mic de 5 ml. Utilizând Forward Stepwise Regression am găsit că evoluţia procentuală a nodulului poate fi cel mai bine prezisă de dimensiunea iniţială a acestuia (p = 0,0034).

CONCLUZII

Studiul nostru se încadrează între cele care găsesc eficient tratamentul cu tiroxină al nodulilor tiroidieni benigni. Rezultatele sunt însă condiţionate de o serie de caracteristici ale nodulilor, ceea ce subliniază necesitatea unor studii mai îndelungate şi axate pe mai mulţi factori de predicţie a evoluţiei nodulare (între care aportul iodat, dimensiunea şi vechimea nodulului, examenul citologic). Cunoaşterea acestor date ar permite selecţionarea loturilor de pacienţi cu răspuns probabil favorabil, fără a neglija însă, chiar şi la aceştia, o atentă monitorizare clinică şi biologică ca şi reevaluarea periodică morfologică şi citologică.

Înclinăm să-i dăm dreptate lui C. Edmonds (cit. de Giuffrida-7):

> „Lipsind o alternativă satisfăcătoare nechirurgicală este probabil că medicii vor continua să trateze guşa sporadică, difuză sau nodulară, cu T_4, deşi mulţi tiroidologi rămân sceptici în ceea ce priveşte cât de mari (dacă există) ar fi beneficiile aduse."

BIBLIOGRAFIE

1. Celani M.F., Levothyroxine suppressive treatment in the medical management of nontoxic benign multinodular goiter, *Exp Clin Endocrinol*, 1993, 101, 326-332.
2. Celani M.F., Mariani M., Mariani G., On the use of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid, thyroid nodules, *Acta Endocrinol*, 1990, 123, 603-608.
3. Cheung P.S., Lee J.M., Boey J.H., Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study, *World J Surg*, 1989,13, 818-821.
4. Diacinti D., Salabe G.B., Olivieri A., D'Erasmo E., Tomei E., Lotz-Salabe H., De Martinis C., Efficacy of L-throxine therapy on the volume of the thyroid gland and nodules in patients with euthyroid nodular goiter, *Minerva Med*, 1992, 83 (11), 745-751.
5. Gharib H., James E.M., Charboneau J.W., Naessens J.M., Offord K.P., Gorman C.A., Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study, *N Engl J Med*, 1987, 317, 70-75.

6. Gharib H., Mazzaferi E.L., Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease, *Ann.Int.Med.*, 1998, 128 (5), 386-394.
7. Giuffrida D., Gharib H., Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules, *Am J Med*, 1995, 99, 642-650.
8. Kuma K., Matsuzuka F., Yokozawa T., Miyauchi A., Sugawara M., Fate of untreated benign thyroid nodules : results of long-term follow-up, *World J Surg*, 1994, 18, 495-499.
9. La Rosa G.L., Lupo L., Giuffrida D., Gullo D., Vigneri R., Belfiore A., Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid, *Ann Int Med,* 1995, 122 (1), 1-8.
10. Lima N., Knobel M., Cavaliere H., Sztejnszajd C., Tomimori E., Medeiros-Neto G., Levothyroxine supressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multirnodular goiter, *Thyroid*, 1997, 7, 691-697.
11. Papini E., Bacci V., Panuzi C., Pacella C.M., Fabbrini R., Bizzari G., Giammarco V., LaMedica P., Masala M., Pitaro M., Nardi F., A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules, *Clin Endocrinol*, 1993, 38 (5), 507-513.
12. Reverter J.L., Lucas A., Salinas I., Audi L., Foz M., Sanmarti A., Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules, *Clin Endocrinol*, 1992, 36, 25-28.
13. Ridgway E.C., Clinical evaluation of solitary thyroid nodules, in *Werner and Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text*, 8th ed., L.E.Bravermann, R.D.Utiger (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 949-956.
14. Wemeau J.L., Est-il opportun de traiter les nodules thyroidiens par l'hormone thyroidienne ?, *Ann Endocrinol*, 1993, 54, 269-272.
15. Zbranca E., Găluşcă B., Tiroida, in *Endocrinologie – ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine,* E. Zbranca (ed.), Ed. Polirom, Iaşi, 1999, 68-131.
16. Zbranca E., Mogoş V., Vulpoi C., Florea N., Costachescu G., Rusu M., Nisfoeanu G., Georgescu G., Fine needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules, *Thyroid Gland Clin Experiment,* 1997, 2, 41-49.
17. Zelmanovitz F., Genro S., Gross J.L., Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules : a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses, *J Clin Endocrinol*, 1998, 83, 3881-3885.

NOUTATE

UTILIZAREA PEPTIDELOR ANTIMICROBIENE CA ANTIBIOTICE

Un grup de peptide cu acţiune antimicrobiană, denumite **lantibiotice**, oferă perspectiva obţinerii prin inginerie genetică a unor antibiotice de mare eficienţă. Lantibioticele sînt peptide naturale, produse de bacterii nepatogene ca parte componentă a mecanismelor naturale de apărare împotriva speciilor patogene. În cadrul testelor, ele şi-au dovedit activitatea bactericidă împotriva unor germeni de spital multirezistenţi, cum ar fi : stafilococul rezistent la Meticilină (MRSA), enterococul revistent la Vancomicină (VRE), specii de streptococ, Klebsiella, Pseudomonas sau E.Coli. Unul dintre aceşti compuşi, **nisina**, a fost deja utilizat drept conservant alimentar cu acţiune antibotulinică. Alţi doi compuşi, **sublancina** şi **subtilin 168**, au fost aprobaţi pentru producţie la *Antex Biologics Inc.* (Gaithesburg, MD, USA). Ultimul dintre aceştia prezintă o puternică acţiune antibacteriană, dar nu a fost pînă acum disponibil într- o formă stabilă din punct de vedere industrial. Prin ameliorarea tehnologiei de fabricaţie, a devenit posibilă obţinerea acestor compuşi atît în varianta cu spectru larg de activitate, cît şi în cea cu specificitate bacteriană. *HospiMedica International*, 2000, 18 (4) : 18.

Roxana Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

LITIAZA VEZICULARĂ (LV) ŞI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA)

D.L. Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

THE GALLSTONE AND ARTERIAL HYPERTENSION (Abstract) : In this study, I analyzed arterial hyperpresure which I found in gallstone. **Objectives** : The incidence between arterial hyperpresure and gallstone. **Methods** : From 1122 patients with gallstone – 500 had arterial hyperpresure ; these patients were examinated : physical examination, abdominal ultrasonography and Ecg. **Results** : In this study – 44.56% had arterial hyperpresure. **Conclusions** : I appreciate that arterial hyperpresure coexist with gallstone. **Key words** : GALLSTONE, ARTERIAL HYPERTENSION.

INTRODUCERE

Studiul efectuat arată faptul că HTA este deseori asociată litiazei veziculare (1, 2).

SCOPUL

Incidenţa HTA la bolnavii cu litiază veziculară.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am urmărit bolnavii cu litiază veziculară (confirmată echografic) şi cu valori ale tensiunii arteriale crescute.

Din lotul de bolnavi studiaţi (1122), 500 au prezentat HTA.

Tabelul I redă următoarele date :

TABELUL I
Structura lotului

HTA	*Total*		*Bărbaţi*		*Femei*	
stadiul I	348	69,60%	63	18,10%	285	81,90%
stadiul II	119	23,80%	26	21,84%	93	78,16%
stadiul III	33	6,60%	11	33,33%	22	66,67%
Total	500	100%	100	20%	400	80%

Din cei ***500 de bolnavi*** (44,56%) cu HTA, 400 au fost femei şi 100 bărbaţi, rezultând o frecvenţă a HTA de 4 ori mai mare la femei ca la bărbaţi.

În ce priveşte repartiţia stadiilor de HTA pe sexe, se constată următoarele :

- **stadiul I** – de 4,5 ori mai frecvent la femei ca la bărbaţi ;
- **stadiul II** – de 3,5 ori mai frecvent la femei decât la bărbaţi ;
- **stadiul III** – de 2 ori mai frecvent la femei decât la bărbaţi ;

De aici rezultă că, repartiţia pe sexe a HTA se reduce de la stadiul I la stadiul III, cu tendinţa de egalizare a stadiului III la bărbaţi ca şi la femei (adică de la o frecvenţă de 4,5 ori mai mare a HTA stadiul I la femei, la doar o frecvenţă de 2 ori mai mare a HTA stadiul III).

Din tabelul II, reiese repartiţia HTA în funcţie de stadiile ei, pe **grupe de vârstă şi sex**.

Se remarcă la toate stadiile de HTA o frecvenţă net mai mare la sexul feminin decât la cel masculin, la toate grupele de vârstă.

TABELUL II

Repartiţia HTA în funcţie de stadiile ei, pe grupe de vârstă şi sex

HTA	Total	Grupa de vârstă								
		≤ 40 ani			41-70 ani			> 70 ani		
		T	M	F	T	M	F	T	M	F
stadiul I	348 (69,60%)	17 (4,88%)	2 (11,76%)	15 (18,24%)	271 (77,87%)	43 (15,86%)	228 (84,14%)	60 (17,25%)	18 (30%)	42 (70%)
stadiul II	119 (23,80%)	6 (5,04%)	1 (16,66%)	5 (83,34%)	90 (75,63%)	20 (22,22%)	70 (77,78%)	23 (19,33%)	5 (21,73%)	18 (78,27%)
stadiul III	33 (6,60%)	–	–	–	28 (84,84%)	10 (35,71%)	18 (64,29%)	5 (15,16%)	1 (20%)	4 (80%)

TABELUL III

Repartiţia celor 3 stadii de HTA în funcţie de categoriile profesionale

Categoria socială	Total	Grupa de vârstă								
		≤ 40 ani			41-70 ani			> 70 ani		
		T	M	F	T	M	F	T	M	F
1. Agricultură-ind. alimentară	3	–	–	–	3	1	2	–	–	–
2. Sănătate publică, medicină	10	–	–	–	9	1	8	1	–	1
3. Învăţământ, cercetare, religie	80	11	2	9	69	24	45	–	–	–
4. Administrativ, economic	5	–	–	–	4	2	2	1	1	–
5. Industrie	2	1	–	1	1	1	–	–	–	–
6. Transporturi	1	1	1	–	–	–	–	–	–	–
7. Pensionari	373	5	–	5	282	44	238	86	23	63
8. Şomeri, fără ocupaţie, casnici	26	5	–	5	21	–	21	–	–	–
Total	500	23	3	20	389	73	316	88	24	64

Din tabelul III, reiese repartiţia celor 3 stadii de HTA în funcţie de **categoriile profesionale**.

Din acest tabel se constată că din cei 500 pacienţi, au prezentat următoarele procente de HTA, în funcţie de categoria lor socială:

- pensionari - 373 (74,60%);
- învăţământ, cercetare, religie - 80 (16%);
- şomeri, fără ocupaţie, casnici - 26 (5,20%);

Astfel, în funcţie de **categoriile de profesie şi grupele de vârstă**, repartiţia a fost următoarea:

- grupa de vârstă ≤ 40 ani:
  - învăţământ, cercetare, religie = 11 (47,82%);
  - pensionari = 5 (21,73%);
  - şomeri, fără ocupaţie, casnici = 5 (21,73%);
- grupa de vârstă 41-70 ani:
  - pensionari = 282 (72,49%);
  - învăţământ, cercetare, religie = 69 (17,73%);
  - şomeri, fără ocupaţie, casnici = 21 (5,39%);
- grupa de vârstă >70 ani:
  - pensionari = 86 (97,72%);
  - sănătate publică, medicină = 1 (1,14%);
  - administrativ, economic = 1 (1,14%).

Figura 1 redă incidenţa HTA pe **grupe de vârstă** şi **categorii sociale**.

Tabelul IV demonstrează repartiţia HTA după **mediul de provenienţă şi în funcţie de sex**.

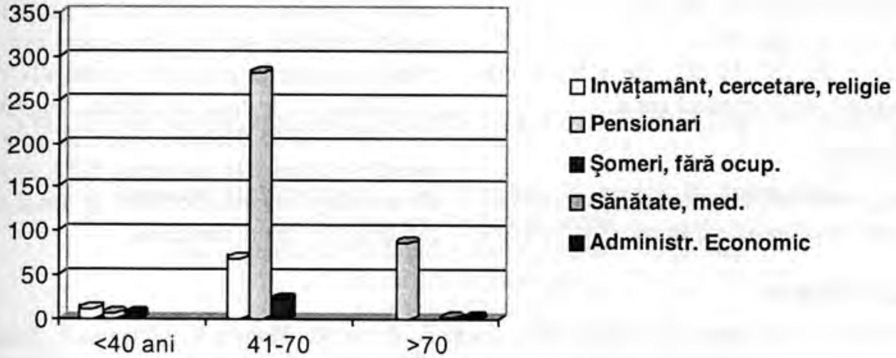


Fig. 1. Incidenţa HTA pe grupe de vârstă şi categorii sociale

TABELUL IV

Repartiţia HTA după mediul de provenienţă şi în funcţie de sex

Domiciliu	*Total*		*Bărbaţi*		*Femei*	
Rural	145	29%	23	15,86%	122	84,14%
Urban	355	71%	77	21,69%	278	78,31%

TABELUL V

Repartiţia pacienţilor cu HTA pe grupe de vârstă, sex şi mediul de provenienţă

Grupa de vârstă	Total	Domiciliul					
		Rural			Urban		
		Total	Bărbaţi	Femei	Total	Bărbaţi	Femei
≤ 40 ani	23	7	–	7	16	3	13
41-70 ani	389	103	14	89	286	59	227
> 70 ani	88	35	9	26	53	15	38

Se constată de 2,4 ori mai frecventă HTA în mediul urban decât în mediul rural, precum şi faptul că HTA este de 5,3 ori mai frecventă la femei în mediul rural şi de 3,6 ori mai frecventă la femei în mediul urban, decât la bărbaţi.

Repartiţia pacienţilor cu HTA pe **grupe de vârstă, sex şi mediul de provenienţă** reiese din tabelul V.

Se constată următoarele:

- grupa de vârstă ≤ 40 ani = 23 (4,60%);
- grupa de vârstă 41-70 ani = 389 (77,80%);
- grupa de vârstă > 70 ani = 88 (17,60%),

ceea ce demonstrează faptul că HTA s-a întâlnit de aproximativ 3,5 ori mai frecvent la grupa de vârstă 41-70 ani, decât la celelalte 2 grupe de vârstă luate în calcul.

Repartiţia pe grupe de vârstă şi mediul de provenienţă al pacienţilor este următoarea:

- grupa de vârstă ≤ 40 ani:
  - R = 7 (30,43%)
  - U = 16 (69,57%), de 2,2 ori mai frecventă ca în mediul rural
- grupa de vârstă 41-70 ani:
  - R = 103 -(26,48%)
  - U = 286 (73,52%), de 2,7 ori mai frecventă ca în mediul rural

- grupa de vârstă > 70 ani :
  - R = 35 -(39,77%)
  - U = 53 (60,23 %), de 1,5 ori mai frecventă ca în mediul rural

CONCLUZII

Prezentul studiu demonstrează faptul că HTA se găseşte în proporţie însemnată la bolnavii cu LV, precum şi faptul că la grupele de vârstă studiate, ordinea frecvenţei este descrescătoare de la grupa de vârstă 41-70 ani (77,80%) la grupa de vârstă > 70 ani (17,80%), fiind destul de rară la grupa de vârstă ≤ 40 ani. De asemenea HTA asociată LV este de 4 ori mai frecventă la sexul feminin decât la sexul masculin.

BIBLIOGRAFIE

1. Ascherio A., Hennekens C., Willett W.C., Sacks F., Rosner B., Manson J., Witteman J., Stampfer M.J., Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women, *Hypertension*, 1996, 27(5), 1065-1072.
2. Brunelli C., Cristofani R., L'Abbate A., Long term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data, *Eur Heart J*, 1989, 10, 292-303.

NOUTATE

DISFUNCŢIA SEXUALĂ ŞI MEDICAŢIA CARDIOVASCULARĂ

Disfuncţia sexuală indusă de medicamente este frecvent întîlnită la pacienţii cardiaci. Medicamentele cardiovasculare afectează funcţia sexuală prin mai multe mecanisme ducând la impotenţă, diminuarea libidoului, întârzierea orgasmului, priapism, întârzierea ejaculării, ejaculare retrogradă, prematură, ginecomastie, scăderea secreţiei vaginale, neregularităţi menstruale. Medicaţia antihipertensivă şi diuretică sunt cele mai comune cauze de disfuncţie sexuală induse de medicamente. **Hidroclorotiazida** este asociată cu scăderea libidoului, impotenţă şi scăderea secreţiei vaginale. **Spironolactona** poate da impotenţă, neregularităţi menstruale, hirsutism, scăderea libidoului şi ginecomastie. Ginecomastia şi modificările menstruale apar la doze de peste 200mg/zi. **Beta blocantele** pot induce impotenţă (la propanolol 7-14%), scăderea libidoului (doze mari de propanolol),disfuncţie erectilă (pindolol, atenolol, metoprolol, nadolol, labetalol). Disfuncţia sexuală apare mai rar la beta blocantele cu cardioselectivitate şi solubilitate lipidică redusă. Boala Peyronie poate apare după terapia cu propanolol sau metoprolol. Priapismul, ejacularea întîrziată poate apare sub terapie cu labetalol. **Hidralazina** poate da priapism însă are o incidenţă redusă în apariţia disfuncţiei sexuale. **Digitala** poate determina ginecomastie, impotenţă la bărbaţi şi creşterea glandei mamare la femei. **Antiaritmicele** pot determina impotenţă (1-3% la disopiramidă, 2% la sotalol, 1% la propafenonă, rară la flecainida), scăderea libidoului (amiodaronă, sotalol). **Inhibitorii ACE** pot detemina destul de rar impotenţă (incidenţa impotenţei la un milion de bărbaţi trataţi este de 7,1 la captopril, 9,8 la enalapril, 15,6 la ramipril şi 18,5 la lisinopril). Losartanul şi valsartanul pot induce impotenţă în mai puţin de 1% din cazuri. Clofibratul şi gemfibrozilul pot da impotenţă şi scăderea libidoului. (Rerkpattanapipat P., Stanek M.S., Kotler M. N., Sex and the heart : what is the role of the cardiologist?, *European Heart Journal*, 2001,22,201-208)

F. Mitu

TRATAMENTUL LAPAROSCOPIC AL CHISTURILOR OVARIENE

C. Lupaşcu, Şt. Georgescu, E. Târcoveanu, C. Bradea, R. Moldovanu,
C. Lupaşcu, Felicia Crumpei
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF THE OVARIAN CYSTS (Abstract) : Laparoscopy is widely used as a safety procedure in many clinical situations allowing diagnosis and/or surgical management in a minimally invasive fashion. Most laparoscopic cases allow patients to recover quickly. The conventional ultrasonography and endovaginal sonogram appear to be useful in the pre-operative selection for this surgery. Conventional pulsed Doppler (Duplex) and color Doppler sonography (CDS) have added a new dimension to pelvic ultrasonography. This study was undertaken to evaluate usefulness of operative laparoscopy in treatment of ovarian cysts. A retrospective study was carried on 35 operative laparoscopy cases performed between 1995 and 2000. Types of surgery performed were cystectomy, salpingo-oophorectomy, oophorectomy and wedge resection. The mean operation time was in the range of 65 to 120 minutes, mean while the mean postoperative stay was of 3,8 days. **Key words :** OVARIAN CYSTS, LAPAROSCOPIC TREATMENT

Laparoscopia chirurgicală este utilizată, actualmente frecvent, ca un procedeu sigur în multe situaţii clinice, permiţând diagnosticul şi adoptarea conduitei terapeutice de tip mini-invaziv.

Echografia convenţională şi cea endovaginală sunt utile în selecţia preoperatorie a pacienţilor (1, 2).

Echografia, la modul Doppler pulsat convenţional (Duplex) şi echografia Doppler color (CDS), a adăugat noi dimensiuni echografiei pelvine.

În faţa unui chist ovarian trebuiesc discutate 2 elemente :

- necesitatea de a opera pe cale laparoscopică ;
- a adapta tactica chirurgicală naturii chistului (3).

Computertomografia nu aduce informaţii importante astfel încât echografia în variantele amintite a înlocuit-o practic complet (4, 5).

Echografia poate descrie mai multe aspecte, care nu sunt deosebit de importante pentru adoptarea tacticii chirurgicale :

- chist unilocular non-echogen ;
- chist unilocular cu perete fin echogen ;
- chist unilocular cu vegetaţii intra-chistice ;
- chist multilocular (8, 9, 10).

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada martie 1993 - aprilie 2000, au fost efectuate în Clinica I Chirurgie circa 2800 intervenţii laparoscopice.

Din acestea, în perioada 1995-2000 au existat 35 de asemenea intervenţii pentru chisturi ovariene.

Vârsta medie a celor 35 de femei a fost de 28 ani, cu extreme între 16 şi 45 ani.

În cadrul evaluării preoperatorii s-au efectuat :

1. Examen clinic complet constând în tuşeu vaginal şi examen genital cu valve.

2. Echografia transabdominală standard şi la modul Doppler color.
   Acestea au pus într-o proporţie de 100% diagnosticul de masă lichidiană anexială, descriind şi dimensiunile formaţiunii.
3. Dozarea antigenului CA125 cu interes prognostic şi în decelarea malignităţii (14, 17).

Echografia transabdominală cu Doppler în culori a precizat cu mare acurateţe:

- dimensiunile, locularitatea;
- echogenitatea;
- vegetaţiile intrachistice.

În particular, modul Doppler permite aprecierea *vascularizaţiei* din jurul chistului şi a *indicelui de rezistenţă vasculară* (11, 12, 13, 14).

Cu cât indicele de rezistenţă vasculară este mai scăzut, cu atât riscul de transformare malignă este mai mare (20, 21).

Antigenul CA125 are valori normale (în jur de 35 U.I./ml) iar valorile crescute sunt în peste 90% din cazuri predictive pentru transformarea malignă.

Pe lotul studiat, echografia cuplată cu modul Doppler color a arătat următoarele date:

- chist unilocular non echogen .... 24 cazuri
- chist unilocular cu perete fin echogen .... 6 cazuri
- chist multilocular .... 4 cazuri
- vegetaţii intrachistice .... 1 caz
- sarcină extrauterină istmică .... 2 cazuri

REZULTATE

În timpul explorării laparoscopice s-au apreciat cu maximă acurateţe:

- dimensiunile şi culoarea chistului;
- aspectul lichidului (clar, tulbure, hemoragic, aspect de frunză moartă);
- torsiunea chistului;
- vascularizaţia din jurul chistului;
- prezenţa vegetaţiilor intrachistale;
- sarcini extrauterine istmice.

Per celioscopic s-au decelat şi unele leziuni asociate (fig. 1):

- litiază veziculară .... 3 cazuri
- apendicită acută .... 2 cazuri
- apendicită cronică .... 3 cazuri
- fibrom uterin pediculat .... 2 cazuri
- aderenţe .... 4 cazuri
- sarcină ectopică .... 2 cazuri

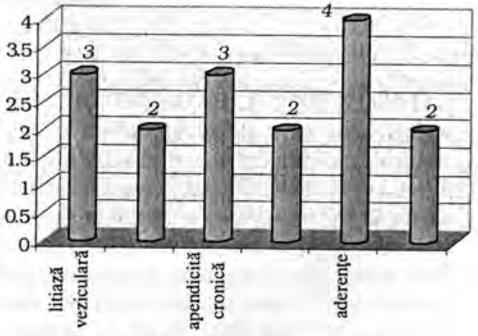


Fig. 1. Leziuni asociate

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Foloseşte instrumentarul laparoscopic standard:

- 3 trocare:
  - 10 mm ombilical pentru cameră;
  - 10-12 mm în fosa iliacă de pe partea leziunii;
  - 5 mm în fosa iliacă opusă.
- optică de 0 sau 30°;
- foarfeci sau croşet coagulator;
- clipuri metalice la nevoie;
- aspirator - lavaj;

Bolnava este aşezată în decubit dorsal, în poziţie Trendelenbourg.

Amplasamentul trocarelor se face ca în figura 2.

Din cele 35 de cazuri au fost efectuate:

A) la „rece" (electiv) .... 28 cazuri
B) în urgenţă .... 7 cazuri
pentru:
- torsiune .... 2 cazuri
- chist hemoragic .... 3 cazuri
- fisură .... 1 caz
- chist + S.E.U. istmică .... 1 caz

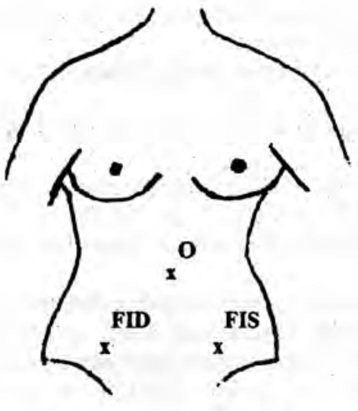


Fig. 2. Amplasamentul trocarelor

Operaţiile efectuate au fost (fig. 3):

- chistectomie .... 25 cazuri
- ovarectomie .... 6 cazuri
- salpingectomie .... 3 cazuri
- fenestrare .... 4 cazuri
- apendicectomie .... 5 cazuri
- miomectomie .... 2 cazuri
- adezioliză .... 4 cazuri

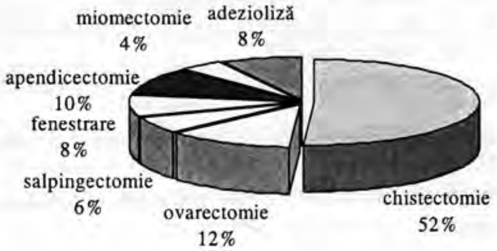


Fig. 3. Operaţii efectuate

Chistectomia propriu-zisă a fost timpul cel mai delicat în cazurile în care chistul depăşea 5-6 cm diametru. Aceasta s-a făcut:

- cu chist evacuat în prealabil prin puncţie (prin trocar);
- cu chist întreg (închis) ceea ce a presupus fie o mică incizie orizontală suprapubiană, fie introducerea chistului printr-un sac de plastic special (endobag, endocouche).

• Durata medie a intervenţiei a fost între 65 şi 120 minute, cu o medie de 80 minute.

Complicaţiile postoperatorii precoce au fost:

- emfizem subcutanat .... 1 caz;
- sângerare la locul trocarului . 2 cazuri;
- chist malign - caz în care s-a efectuat anexectomie + chimioterapie, apoi un „second look", după un an (negativ pentru cancer).

• Durata medie a spitalizării postoperatorii a fost de 3,5 zile.

• Complicaţii la distanţă - 0.

CONCLUZII

- Tratamentul laparoscopic la leziunilor chistice ovariene este mini-invaziv.
- Conferă mai mult confort postoperator pacientelor.
- Spitalizarea este mai scurtă.
- Permite evaluarea unor criterii de malignitate.
- Este discutabil în prezenţa vegetaţiilor intrachistice când majoritatea autorilor recomandă o chirurgie convenţională.

BIBLIOGRAFIE

1. Akira S., Yamanaka A., Ishihara T., Takeshita T., Araki T., Gasless laparoscopic ovarian cystectomy during pregnancy: comparison with laparotomy, *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180 (3 Pt 1), 554-557.
2. Eltabbakh G.H., Kaiser J.R., Laparoscopic management of a large ovarian cyst in an adolescent. A case report, *J Reprod Med*, 2000, 45(3), 231-234.
3. Eltabbakh G.H., Piver M.S., Hempling R.E., Recio F.O., Paczos T., Laparoscopic management of women with a family history of ovarian cancer, *J Surg Oncol*, 1999, 72(1), 9-13.
4. Ergeneli M.H., Duran E.H., Ozcan G., Erdogan M., Vaginectomy and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy as adjunctive surgery for female-to-male transsexual reassignment: preliminary report, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, 87(1), 35-37.

5. Felemban A., Tan S.L., Tulandi T., Laparoscopic treatment of polycystic ovaries with insulated needle cautery : a reappraisal, *Fertil Steril*, 2000, 73(2), 266-269.
6. Flynn M.K., Niloff J.M., Outpatient minilaparotomy for ovarian cysts, *J Reprod Med*, 1999, 44(5), 399-404.
7. Lo K.W., Yuen P., Mortality following laparoscopic surgery, *Gynecol Obstet Invest*, 1999, 48(3), 203-204.
8. Loh F.H., Tan A.T., Kumar J., Ng S.C., Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles, *Fertil Steril* 1999, 72(2), 316-321.
9. Mane S., Penketh R., Laparoscopic management of benign ovarian disease, *Semin Laparosc Surg* 1999, 6(2), 104-111.
10. Mendez L.E., Medina C., Late complication of laparoscopic salpingoophorectomy : retained foreign body presenting as an acute abdomen, *J Soc Laparoendosc Surg*, 1997, 1(1), 79-81.
11. Milad M.P., Olson E., Factors that increase the risk of leakage during surgical removal of benign cystic teratomas, *Hum Reprod*, 1999, 14(9), 2264-2267.
12. Nezhat C.R., Kalyoncu S., Nezhat C.H., Johnson E., Berlanda N., Nezhat F., Laparoscopic management of ovarian dermoid cysts : ten years' experience, *JSLS*, 1999, 3(3), 179-184.
13. Park K.H., Chung J.E., Kim J.Y., Lee B.S., Operative laparoscopy in treating benign ovarian cysts, *Yonsei Med J*, 1999, 40(6), 608-612.
14. Reimer T., Gerber B., Muller H., Jeschke U., Krause A., Friese K, Differential diagnosis of peri- and postmenopausal ovarian cysts, *Maturitas*, 1999, 31(2), 123-132.
15. Sadik S., Onoglu A.S., Gokdeniz R., Turan E., Taskin O., Wheeler J.M., Laparoscopic management of selected adnexal masses, *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1999, 6(3), 313-316.
16. Sasaki H., Oda M., Ohmura M., Akiyama M., Liu C., Tsugane S., Terasima Y., Tanaka T., Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area, *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, 106(5), 415-420.
17. Shushan A., Mohamed H., Magos A.L., How long does laparoscopic surgery really take? Lessons learned from 1000 operative laparoscopies, *Hum Reprod*, 1999, 14(1), 39-43.
18. Simon P., Noterman D., Anaf V., Diagnostic and therapeutic approach of dermoid cysts : retrospective study of 30 cases, *Acta Chir Belg*, 1998, 98(4), 154-157.
19. Tulandi T, al Took S., Surgical management of polycistic ovarian syndrome, *Baillieres Clin Obstet Gynaeocol*, 1998, 12(4), 541-553.
20. Wood C., Maher P., The place of laparoscopic surgery in surgical gynaecology, *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1998, 38(4), 440-445.
21. Zornoza A., Rovira J., Laparte C., Surgical options in the treatment of polycystic ovary syndrome, *Rev Med Univ Navarra*, 1997, 41(4), 230-236.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

INCIDENŢA AGRESIUNILOR OCULARE LA FEMEI

Camelia Bogdănici
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Oftalmologie

INCIDENCE OF OCULAR INJURIES AT WOMEN (Abstract) : The aim of study is to examine the occurrence of battered women seen in Clinica I Oftalmologie Iaşi. It is a retrospective study for a 5 year period for documentation of injuries to women as a result of „domestic" violence. The patient range in age was from 15 to 90 years. Injuries ranged including laceration and haemophthalmos in most of the cases. In conclusion, the ophthalmologist must see „domestic" violence in these injuries. **Key words** : OCULAR „DOMESTIC" VIOLENCE, WOMEN.

Contrar zicalei „Să nu atingi o femeie nici măcar cu o floare", frecvenţa agresiunilor oculare la femei prin traumatisme numite „domestice" este crescută.

Prin violenţă „domestică" este definit ***abuzul marital, bătaia sau abuzul partenerului sau ex-partenerului (soţ, fiu, prieten) ca un model de constrângere folosit pentru a domina şi a controla intimitatea partenerului*** (1).

Într-o perioadă de 6 luni s-a raportat că la un singur Departament de urgenţă a unui spital din Philadelphia 44,7% din cazurile rezolvate au fost femei din care 2,15% au fost încadrate în categoria violenţelor „domestice" (2). Alte studii raportează că, într-un singur an, 1,8 milioane de femei sunt bătute de partenerii lor (3) şi circa o treime din femei sunt agresate fizic de parteneri sau ex-parteneri (4). La fiecare 7,4 secunde este bătută o femeie de către soţul ei (5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea reprezintă un studiu retrospectiv pe 5 ani (1992-1996) pe cazuistica Clinicii I Oftalmologie Iaşi, ce urmăreşte documentarea traumatismelor oculare la femei ca rezultat al violenţei „domestice". Au fost studiate 36 de cazuri ce au fost împărţite astfel :

- traumatism violent „definit" - 7 cazuri ce reprezintă 19,4% - suferite de pacientele care au fost lovite de soţ, prieten sau fiu ;
- traumatism violent „probabil" - 29 cazuri ce reprezintă 80,6% - ca rezultat a unei agresiuni de către o persoană cunoscută sau nedeclarată.

Traumatismele oculare la femei au fost mai frecvente în anul 1996 (36,1%) urmat de 1994 (25%), iar media este de 7,2 cazuri/an.

Parametrii urmăriţi au fost :

- Vârsta
- Mecanismul traumatismului
- Intervalul de timp de la traumatism până la prezentarea la spital
- Diagnosticul la internare
- Tratamentul
- Evoluţia

REZULTATE

Vârsta femeilor incluse în studiu a fost cuprinsă între 15 şi 90 de ani. Majoritatea cazurilor (36,1%) aveau între 20-40 ani şi peste 55 ani (25%). Cazurile cu traumatism „definit" aveau vârsta între 30-35 ani.

Mecanismul traumatismului evidenţiază modalitatea prin care a fost realizată agresiunea domestică. Cel mai frecvent agent agresor a fost pumnul (38,8%) urmat de alte obiecte contondente (sticlă, cuţit etc.).

Intervalul de prezentare arată că femeile agresate temporizează prezentarea la medic, lucru ce poate fi interpretat fie prin frică, fie prin ignoranţa faţă de boală; acesta este cel mai frecvent de 1-3 zile (30,5%) de la traumatism sau chiar este dat cu date eronate iniţial (25%).

Cel mai frecvent diagnostic de internare a fost cel de plagă oculară (41,6%) urmat de hemoftalmus (30,5%).

Pacientele din studiu au necesitat în 52,7% numai tratament medical şi în 47,3% tratament chirurgical. Din păcate au fost cazuri la care s-a ajuns la intervenţii radicale (evisceraţie - 5,5% sau chiar enucleaţie - 2,7%). În studiu este inclusă o femeie care a suferit un traumatism „violent" invalidant similar pentru cei doi ochi din cauza aceeaşi persoane (soţul).

Evoluţia cazurilor a fost favorabilă în 52,8%, înregistrându-se o îmbunatăţire a acuităţii vizuale în 22,2% din cazuri.

În Clinica I Oftalmologie, doar într-un singur an (1996) frecvenţa traumatismelor oculare prin agresiune „domestică" a fost de 0,62% din totalul internărilor şi de 1,21% numai din internările pentru femei.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Deoarece violenţa „domestică" are o prevalenţă mare la femeile cu traumatisme oculare, medicul oftalmolog trebuie să-şi pună un semn de suspiciune atunci când femeia examinată dă explicaţii sărace, neclare. Medicul trebuie să întrebe direct aceste femei, deschizând aşa-numita „cutie a Pandorei" încât femeile, victime ale unor traumatisme, să răspundă cu încredere şi sinceritate despre persoana agresoare şi momentul producerii traumatismului (6). Este important de întrebat dacă victima se simte în siguranţă. Examinarea pacientelor trebuie să fie efectuate într-un loc sigur, departe de orice membru al familiei şi pacienta trebuire să fie sigură că totul va rămâne confidenţial (7).

Astfel, medicul trebuie să aibă in vedere următoarele elemente ale acronimului RADAR în ceea ce priveşte evaluiarea corectă a violenţelor:

R = „Remenbering" - examinarea detaliată a leziunilor
A = „Asking" - cererea directă de informaţii asupra agresiunii
D = „Documenting" - descrierea cu grijă a leziunilor
A = „Assersing" - aprecierea siguranţei pacientei după parăsirea spitalului
R = „Reviewing" - evidenţierea examenelor medicale de specialitate suplimentare.

BIBLIOGRAFIE

1. American Medical Association, Diagnostic and treatment guidelines on domestic violence, *American Medical Association*, Chicago, 1992.
2. Beck S.R., Freitag S.K., Singer N., Ocular injuries in baterred women, *Ophthalmology*, 1996, 103, 148-151.
3. Frieze I.H., Browne A., Violence in marriage, in *Family violence : crime and justise, a review of reseach*, Ohlin L. and Tonry M edit., Chicago, University of Chicago Press, 1989, 163-218.
4. McLeer S.V., Spouse abuse, in *The handbook of marital therapy*, Sholevar ed., Spectrum Publischer, 1981, 510-526.
5. Novello A.C., Rosenberg M., Shosky J., A medical response to domestic violence, in: *Violence : a compedium from JAMA*, Chicago, American Medical Association, 1992, 22-28.
6. Strak E., Flitcraft A., Zuckerman D., Wife abuse in the medical setting, *Washington DC : Office of Domestic Violence*, 1981, Monograph 7-9.
7. Sugg N.K., Inui T., Primary care physicians' response to domestic violence: opening Pandora' box, *JAMA*, 1992, 267, 65-68.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

MODALITĂŢI DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN MEGAURETERUL PRIMAR OBSTRUCTIV

S.G. Aprodu* , B. Savu*, D.G. Goţia*, Simona Gavrilescu*, Doina Nedelcu*, D. Apostol*, V. Munteanu, Al. Vlad, O. Brumaru***, Mihaela Munteanu*****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică
**Laboratorul de radiologie al Spitalului Clinic de Copii „Sfânta Maria" Iaşi
***Clinica a IV-a Pediatrie

PRIMARY OBSTRUCTIVE MEGAURETER - DIAGNOSIS AND TREATMENT (Abstract): The authors have treated 13 cases of primary obstructive megaureter (POM) in children, presenting without vesicoureteric reflux. The diagnostic possibilities and the surgical approach options are discussed. Both Cohen and Leadbetter - Politano uretero-vesical reimplantation techniques proved to be succesful in this series. Ureteric folding was done in 2 cases. Reported final results are good in 10 cases. **Key Words**: MEGAURETER, OBSTRUCTIVE UROPATHY, DIAGNOSIS, TREATMENT.

INTRODUCERE

Termenul de „megaureter" reprezintă o denumire generică, utilizată în cadrul multiplelor malformaţii congenitale ale aparatului urinar, foarte diferite între ele, punctul lor comun fiind acela de a antrena o dilataţie a ureterului cu răsunet sau nu asupra funcţiei renale. Deşi a fost introdus în 1923 de Caulk, pentru a desemna o dilataţie idiopatică a ureterului (2), ulterior s-a convenit (12, 10) ca termenul de „megaureter" să fie rezervat unei entităţi fiziopatologice strict definite, în care se observă o dilataţie congenitală a unui ureter în amonte de un segment terminal obstructiv, cu aspect microscopic normal, care se deschide într-o vezică normală, în absenţa unei obstrucţii cervico-uretrale. Lucrarea de faţă îşi propune o analiză a cazurilor de megaureter primar obstructiv (MUPO) tratate de autori în ultimii 5 ani, în ciuda posibilităţilor reduse de investigare şi a dificultăţilor terapeutice întâmpinate.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1991-1996 au fost internaţi şi operaţi un număr de 13 copii care au fost diagnosticaţi cu megaureter primar obstructiv (Tabel I). În mod deliberat, nu au făcut obiectul studiului pacienţi etichetaţi ca având megaureter, dar de altă natură (10 cazuri au avut megaureter secundar unei valve de uretră posterioare iar 6 cazuri au fost operate pentru megaureter bilateral cu reflux).

Seria de 13 cazuri cuprinde 2 fete şi 11 băieţi cu vârste între 9 luni şi 15 ani la data internării (vârstă medie - 5 ani şi 8 luni). Doi copii au avut vârste sub 1 an la internare; 5 copii au avut vârsta cuprinsă între 2 şi 6 ani, iar 6 copii au avut o vârstă mai mare de 9 ani la internare. Megaureterul a fost bilateral în 6 cazuri şi unilateral în 7 cazuri (4 cazuri au prezentat megaureter stâng şi 3 cazuri au avut megaureter drept).

Toţi pacienţii au fost diagnosticaţi în Clinica a IV-a Pediatrie. Copiii fuseseră internaţi în serviciul de nefrologie pediatrică pentru

TABELUL I
Prezentarea seriei studiate

Nr. crt.	Nume	Sex	Vârsta	Sediul leziunii	Intervenţia chirurgicală	Reintervenţii
1	F.A.	M	9 luni	Stânga	Pielostomie Reimplantare u.v. Cohen	Reimplantare u.v.
2	A.A.	F	9 ani	Dreapta	Nefroureterecmie dreaptă	
3	C.S.	M	4 ani	Dreapta	Pielostomie Reimplantare u.v. L.P.	
4	P.G.	M	6 ani	Stânga	Reimplantare u.v. L.P.	
5	T.S.	F	6 ani	Stânga	Reimplantare u.v. L.P.	
6	B.D.	M	15 ani	Bilateral	Reimplantare Cohen	
7	T.C.	M	1 an	Bilateral	Pielostomie bilaterală Reimplantare u.v. Cohen	Reimplantare u.v. L.P. bilaterală
8	M.S.	M	2,5 ani	Dreapta	Reimplantare u.v. Cohen	
9	N.A.	M	6 ani	Bilateral	Pielostomie Reimplantare u.v. L. P.	
10	P.P.	M	12 ani	Stânga	Reimplantare u.v. L.P.	
11	H.M.	M	10 ani	Bilateral	Reimplantare u.v. Cohen	
12	H.L.	M	15 ani	Bilateral	Pielostomie Reimplantare u.v. Cohen	
13	I.P.	M	11 ani	Bilateral	Pielostomie Reimplantare u.v. L.P.	

u.v. = (reimplantare) uretero-vezicală; L.P. = operaţia Leadbetter-Politano

repetate pusee de infecţie urinară - 13 cazuri, dureri abdominale şi disurie - 7 cazuri, tumoră abdominală cu contact lombar - 3 cazuri, micţiuni cu jet întrerupt - 1 caz, comă uremică - 1 caz. Investigarea prealabilă a arătat la 5 din 13 cazuri o funcţionalitate renală afectată, cu valori crescute ale ureei şi creatininei sanguine; într-un caz (obs. 13), insuficienţa renală a provocat comă uremică unui copil de 10 ani, care a putut fi operat numai după şedinţe de dializă.

Investigaţiile efectuate pentru orientarea diagnosticului au fost cele imagistice - ecografie, urografie, uretrocistografie, completate în 7 cazuri cu pielografie translombară (fig. 1). În alte 5 cazuri diagnosticul a fost pus cu ajutorul endoscopiei urinare şi pielografiei ascendente. Nici un caz nu a necesitat explorări suplimentare intraoperatorii.

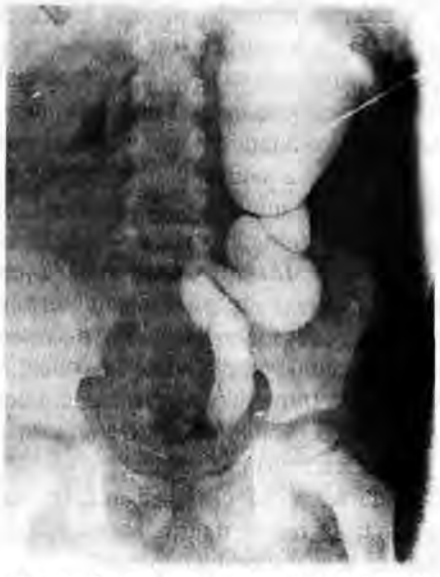


Fig. 1. Pielografie translombară (obs. 11)

REZULTATE

Toţi cei 13 pacienţi au fost supuşi unor corecţii chirurgicale. Nici unul nu a primit tratament medicamentos pentru îmbunătăţirea peristalticii ureterale. Pacienţii au fost operaţi în afara puseelor de infecţie urinară, cu excepţia a două cazuri (obs. 7 şi 13) când s-a intervenit în urgenţă, chiar în situaţia în care uroculturile erau pozitive. În 7 cazuri, s-a instituit iniţial pielostomie translombară pe cateter Mazeman plasat cu anestezie locală sub control ecografic. În 4 cazuri pielostomia a fost bilaterală, iar în 3, unilaterală. La aceşti 7 pacienţi, după 21 de zile de drenaj în care diametrul ureterului a scăzut, s-a intervenit chirurgical. În toate cele 13 cazuri s-a practicat un abord combinat intra- şi extravezical al ureterelor, disecţia în hiatusul Waldayer, rezecţia porţiunii aparent stenozate până în ţesut ureteral de aspect relativ normal. Pentru reimplantarea ureterului în vezică s-au utilizat tehnicile Cohen şi Leadbetter--Politano (LP). Reimplantarea Cohen s-a practicat în 5 cazuri (4 bilateral şi 1 caz unilateral), iar reimplantarea Leadbetter - Politano în 7 cazuri (în 4 cazuri unilateral şi în 3 cazuri bilateral). Într-un caz (obs. 2) s-a practicat nefroureterectomie dreaptă. În două cazuri s-a asociat şi modelarea ureterelor în porţiunea distală în vederea uşurării reimplantării; în cazul unui copil de 15 ani (obs. 12) s-a făcut modelare tip Kalicinski, iar la un copil de 11 ani (obs. 13) s-a practicat modelare Hendren, cu reimplantări LP bilaterale în ambele cazuri. Postoperator, pacienţii au primit tratament antibiotic şi li s-au menţinut splinturile ureterale timp de 12 zile. Copiii au fost retransferaţi, în medie după 14 zile de la intervenţie, în Clinica a IV-a Pediatrie.

S-au obţinut rezultate bune în 10 cazuri, la care controalele repetate au dovedit absenţa puseelor de infecţie urinară, iar ureterohidronefroza a diminuat sau a dispărut. În 2 cazuri s-a observat reapariţia stenozei ureterale (obs. 1 şi 7). La unul din aceste cazuri (obs. 7), stenoza unui orificiu s-a instalat concomitent cu apariţia refluxului vezico-ureteral la celălalt orificiu. Ambii copii au fost reoperaţi (reimplantări LP bilaterale iterative), cu rezultate finale bune. Un alt caz a evoluat nefavorabil (obs. 9) şi după un an de la tratamentul chirurgical, pe fondul alterării progresive a funcţiei renale, a decedat, deşi nu existau semne de stază sau de reflux la racordul uretero-vezical.

DISCUŢII

Entitatea nosologică în discuţie este cunoscută sub mai multe denumiri. Astfel, Leadbetter (citat de (8)) o numeşte *primary megaureters* sau *primary obstructed megaureters*. Vuillermet (citat de (8)) preferă denumirea de megaureter primar fără reflux. Afecţiunea este perfect definită prin noţiunea de obstacol în calea scurgerii urinii, obstacol situat la nivelul ureterului juxtavezical, de natură anatomică sau funcţională, dar malformativ. Nu există reflux iar vezica şi ureterele sunt perfect normale din punct de vedere funcţional. Patogenia bolii nu este stabilită cu exactitate. Singurul lucru cert este că dilataţia ureterului apare în amonte de un segment aparent retractat, care se opune peristalticii ureterale. Afecţiunea este diagnosticată în 3/4 din cazuri datorită unei complicaţii - infecţia urinară (13). Diagnosticul precoce al afecţiunii se poate realiza prin ecografie antenatală (11). Practicarea sistematică a acesteia ar putea permite confirmarea malformaţiei la naştere şi instaurarea unei supravegheri permanente sub protecţia antisepticelor urinare.

La sugar şi copilul mic apar pe primul plan semnele infecţiei urinare: febră, tulburări micţionale, hematurie. Alteori, există un tablou clinic nespecific - dureri abdominale, tulburări digestive, semne meningeale. Există situaţii în care tabloul clinic este dominat de semnele unor stări septicemice (obs. 1, 4, 6, 7) cu caracter grav şi care necesită tratament antibiotic susţinut. Au fost semnalate cazuri în care fenomenele de insuficienţă renală sunt pe primul plan (obs. 13 - copil adresat serviciului de nefrologie în comă uremică). De asemenea, diagnosticul poate fi fortuit, pentru o simptomatologie nesistematizată, dar un examen minuţios, completat cu explorări ţintite, poate pune diagnosticul (obs. 10 - copil de 12 ani internat pentru diabet zaharat, diagnosticat cu MUPO pentru că nivelul glicemiei nu putea fi stăpânit). Modalităţile de diagnostic disponibile sunt limitate şi nu s-a putut apela pentru diagnostic de rutină la scintigrafia renourinară, la tomografie sau manometrie ureterală. Pentru diagnostic s-au efectuat în toate cazurile ecografie renală, urografie, uretrocistografie şi endoscopie urinară. În general, aceste examene au fost suficiente pentru orientarea diagnosticului. Ocazional, s-au utilizat şi alte două modalităţi de investigaţie - pielografia ascendentă (1) şi pielografia translombară. În literatura medicală există păreri conform cărora datele furnizate de urografie, cistografie, ecografie şi explorările izotopice fac inutile cistoscopia şi ureteropielografia retrogradă (2).

Tratamentul medical a constat în combaterea puseelor repetate de infecţie urinară. În acest sens, toţi pacienţii au beneficiat de terapie secvenţială. Un caz (obs. 13) a impus şedinţe repetate de dializă până la obţinerea unui nivel acceptabil al ureei sanguine şi creatininei, ceea ce a permis aprofundarea explorărilor şi începerea tratamentului chirurgical.

Tratamentul chirurgical a urmărit înlăturarea obstacolului. Datele din literatură apreciază în aceeaşi măsură utilitatea chirurgiei într-un timp (2) cât şi a derivaţiei urinare prealabile prin ureterostomie (8) urmată de intervenţia definitivă - reimplantarea ureterovezicală (12). În funcţie de diametrul ureterului, după rezecţia zonei stenozate, se poate sau nu practica un procedeu de plastie ureterală (6). În seria de faţă s-a folosit în câte un caz modelarea Hendren (5) (obs. 13) şi modelarea Kalicinski (7) (obs. 12).

Pentru reimplantare ca atare s-au utilizat tehnicile Leadbetter - Politano (9) sau Cohen (4). Reimplantarea Cohen este mai indicată pentru leziuni bilaterale cu uretere care nu necesită modelare iar reimplantarea LP este de preferat pentru leziuni unilaterale sau când ureterul necesită recalibrare.

Beurton (3) a raportat 83% rezultate favorabile în 1983 pentru o serie de 554 de MUPO tratate la 431 copii. Tratamentul chirurgical ideal într-un timp a dat 88% rezultate favorabile cu operaţia Hendren şi 94% cu operaţia Cohen. După derivaţie urinară prealabilă, rezultatele favorabile au fost de 65,5%. Pe baza seriei restrânse studiate, apreciem totuşi că, indiferent de tehnica sau tactica folosită, rezultatele finale au fost considerabil influenţate de întârzierea diagnostică şi de gradul de afectare al parenchimului renal. Particularităţile prezentei serii se pot sintetiza după cum urmează.

- Deces la un an de la intervenţia efectuată, într-un caz.
- Un caz prezentat în comă uremică şi operat după şedinţe de dializă. Postoperator a continuat hemodializa încă 24 luni. În prezent funcţionalitatea renală este normală fără hemodializă.
- Două reintervenţii - pentru stenoza racordului ureterului cu vezica, respectiv pentru reflux şi stenoza racordului.
- Rezolvare favorabilă în 10 cazuri.

CONCLUZII

1. Diagnosticului precoce al MUPO, ca şi al oricărei uropatii obstructive, reprezintă un deziderat de actualitate.
2. Modalităţile de diagnostic accesibile în mod curent pot stabili cu precizie diagnosticul de MUPO în majoritatea cazurilor. Pot fi considerate de utilitate ocazională explorări precum pielografia ascendentă sau translombară.
3. Tratamentul chirurgical al MUPO este bine codificat şi nu există diferenţe nete de performanţă între diversele tehnici de abordare.
4. După reimplantările ureterovezicale există în continuare un procent de eşecuri, care nu este de neglijat.
5. Supravegherea postoperatorie riguroasă a pacienţilor aparţine, de rutină, nefrologului.

BIBLIOGRAFIE

1. Aprodu S.G., Goţia D.G., Savu B., Our Experience in the Diagnosis and Treatment of Urogenital Disorders in Children, *First European Congress of Pediatric Surgery*, Graz, Austria, 1995, 275.
2. Beurton D., Megauretere, în *Urologie Pédiatrique*, Cendron J., Schulman C., edit., Flammarion, Paris,1985, 131.
3. Beurton D., Le mégauretere primitif obstructif de l'enfant et de l'adulte, Rapport du 77ᵉ Congres Français d'Urologie, Paris 1983, *J Urol*, 1983, 89, 377-456.
4. Collard A., Lamesch A.J., La plastie antireflux de Cohen. A propos d'une série de 237 operations, *Bulletin de la société de sciences médicales du Grand Duché de Luxembourg*, 1984, 231.
5. Hendren W.M., Operative Repair of Megaureter in Children, *J Urol*, 1969, 101, 491-507.
6. Ionescu G.O., Tuleaşcă I., Aprodu S.G., Ureteroplastia longitudinală modelantă la copil, *Chirurgia*, 1978, 4, 427-429.
7. Kalicinski Z.H., Kansy J., Katarbinska B., Surgery of Megaureters; Modification of Hendren's Operation, *J Pediatr Surg*, 1977, 12, 183-188.
8. Mollard P., *Précis d'urologie de l'enfant*, Masson, Paris, 1984.
9. Pellerin D., *Téchniques de chirurgie pédiatrique*, Masson, Paris, 1978.
10. Tanagho E., Smith D., Guthrie T., Physiopathology of Functional Ureteral Obstruction, *J Urol*, 1970, 104, 73-88.
11. Thomas D.F.M., Prenatally Detected Uropathy: epidemiological considerations, *Br J Urol*, 1998, 81 suppl. 2, 8-12.
12. Williams D.I., Hulme-Moir I., Primary Obstructive Megaureter, *Br J Urol*, 1970, 42, 140-149.
13. * * *, *Urologie pédiatrique - mise au point et analyse de la littérature internationale*, RGP Edition française, 1984, 1, 32.

NOUTATE

NOU NĂSCUŢII CU MIELODISPLAZIE ŞI URODINAMICĂ NORMALĂ NECESITĂ URMĂRIRE PE TERMAN LUNG

În Journal of Urology din februarie 2001 se arată că nou născuţii cu mielodisplazie care nu au disfuncţie vezicală de la naştere, trebuiesc atenţi urmăriţi, mai ales în primii 6 ani. Dr. Stuart Bauer, de la Children's Hospital din Boston, a arătat că o treime din copiii cu mielodiplazie prezintă deteriorări în timp ale funcţiei vezicale. Dr. Bauer şi colaboratorii au analizat retrospectiv 25 nou născuţi cu funcţie vezicală normală după refacerea chirurgicală a defectului spinal. Aceşti pacienţi au fost reevaluaţi la fiecare 3 luni în primii trei ani, de 2 ori pe an până la 6 ani şi anual după această vârstă. Raportul precizează o disfuncţie vezicală regăsită la 32% dintre copii urmăriţi pe o perioadă medie de 9,1 ani. Nu s-a remarcat nici o disfuncţie urodinamică apărută după vârsta de 6 ani. La pacienţii cu deteriorare neurologică, identificată prin MRI, autorii precizează că o intervenţie corectoare promptă asupra cordoanelor spinale tracţionate şi duc la o normalizare a funcţiei de golire a vezicii în 25% din cazuri şi stabilizează deficitul neurologic. Echipa dr. Bauer concluzionează că urodinamica cu electromiografia sfincterului extern este un mijloc eficient de diagnostic precoce a tracţiunii secundare pe cordoanele spinale dacă se efectuează precoce şi repetat în primii 6 ani de viaţă la copiii cu mielodisplazie. (Bauer S, et al, Newborns with myelodysplasia and normalurodynamics require long-term followup, *J Urol*, 2001, 165,564-567)

Mihaela Munteanu

NOUTĂŢI

EFECTELE ENDOTELIALE ALE CARVEDILOLULUI LA PACIENŢI CU BOALĂ CORONARIANĂ

Rolul-cheie al oxidului nitric eliberat de endoteliu ca răspuns al alterarii irigării în regalarea vascularizaţiei viscerale este bine-cunoscut. Ateroscleroza în general şi boala ischemică coronariană în special se însoţesc de disfuncţie endotelială cu pierderea unor capacităţi de vasodilataţie endotelium-dependentă. Mecanismul acestei disfuncţii este încă neclar, dar creşterea stressului oxidativ prin inactivarea oxidului nitric este considerată a fi un element esenţial ; în plus, ar interveni şi o creştere absolută a producţiei vasculare de superoxid. Efectul benefic al betablocanţilor în cardiopatia ischemică, mai ales în insuficienţa coronariană acută, s-ar corela cu activitatea lor antioxidantă. Autorii prezintă primul studiu clinic asupra efectelor carvedilolului la coronarieni. Pornind de la ipoteza efectului benefic antioxidant al carvedilolului (bazat pe efectul antioxidant atestat in vitro de studiile lui YUE et al), autorii măsoară pe un lot de 29 coronarieni nivelul plasmatic al substanţelor thiobarbiturice acid-reactive (ca index al stress-ului oxidativ) cu ajutorul unui ultrasonograf de înaltă rezoluţie la nivelul arterei brahiale considerând că vasomotricitatea arterială brahială şi coronariană sunt bine corelate. Se constată eficienţa tratamentului de lungă durată (4 luni) dar nu şi în tratamentul de scurtă durată, nivelul plasmatic al subsatnţelor thiobarbiturice acid-reactive scăzând de la 5,8 ± 0,4 nmol/ml la 4,6 ± 0,3 nmol/ml ; lotul martor la care s-a administrat placebo nu a prezentat modificări. Dilataţia indusă de nitroglicerină nu a fost influenţată de carvedilol. Studiul atestă ameliorarea disfuncţiei endoteliale prin administrarea de CARVEDILOL şi sugerează mecanismul antioxidant al acestui efect. (Matsuda Y. et al., Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease, *Am. Heart J.*, 2000, 140, 753-9)

G. Ungureanu

LEVOSIMENDAN – UN NOU DROG INOTROP-POZITIV ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI CARDIACE SEVERE

Terapia i.v. cu droguri inotrop-pozitive este indicată pentru a corecta alterările hemodinamice din insuficienţa cardiacă terminală, ca tratament al exacerbărilor acute din insuficienţa cardiacă cronică, precum şi ca tratament de rezervă până la efectuarea transplantului cardiac în insuficienţa cardiacă avansată. Drogurile curent utilizate sunt betaagoniştii inotropi (tip DIBUTAMINĂ) şi inhibitorii fosfodieterazei (tip MILRINONĂ), în ambele cazuri crescând concentraţia Ca intracelular, ceea ce creşte însă consumul de energie ăi predispune la aritmii. În consecinţă, administrarea i.v. (pe termen scurt) a acestor droguri ameliorează hemodinamica, dar administrarea orală pe termen lung ar creşte semnificativ mortalitatea. LEVOSIMENDAN acţionează inotrop pozitiv printr-un mecanism diferit, crescând sensibilitatea miocitară la calciu prin stabilizarea troponinei, deci fără creştere a consumului de energie sau a tendinţei la aritmii. În plus, ar deschide canalele potasice ATP-dependente, provocând vasodilataţie, efect asociat benefic. Autorii efectuează un studiu pe 151 pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasele II-IV de cauză ischemică, comparând efectele LEVOSIMENDAN cu cele ale dobutaminei (6 µg/kg/min), având şi lot martor (cu placebo). LEVOSIMENDAN administrat în bolus i.v. (6-24 µg/kg/min în 10 min), urmat de perfuzie 0,05-0,20 µg/kg/min timp de 24 ore a combinat eficienţa cu tolerabilitatea. Obiectivele propuse au fost atinse în proporţie de 50-88% (în funcţie de doză) cu levosimendan şi 70% la dobutamină : creşterea cu ≥ 15% a debitului sistolic, scăderea cu ≥ 25% a PCP, creşterea debitului cardiac minut cu ≥ 40% (dar schimbarea frecvenţei cardiace < 20%). O corelaţie doză-efect a fost de asemenea dovedită. Ca efecte adverse : cefalee (9%), greţuri (5%), hipotensiune (5%) ; incidenţa acestora a fost mai mare la doze mai mari. (Nieminen M.S. et al., Hemodynamic and neurohormonal effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure, *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 6)

G. Ungureanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

THE APOPTOSIS OF THE RAT AND MOUSE TESTICULAR CELLS COULD BE INDUCED BY SYNTHETIC ANALOGOUS OF THE PROSTAGLANDIN $F2\alpha$?

Anca Indrei*, Carmen Lăcrămioara Zamfir, M. Nechifor*****
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa” Iaşi
School of Dental Medicine
*Dept. of Anatomy
***Dept. of Pharmacology
School of Medicine
**Dept. of Histology

THE APOPTOSIS OF THE RAT AND MOUSE TESTICULAR CELLS COULD BE INDUCED BY SYNTHETIC ANALOGOUS OF THE PROSTAGLANDIN $F2\alpha$? (Abstract): Numerous actions of the synthetic analogous of the prostaglandins were used in human and veterinary therapy. The action of these analogous (even, initially the prostaglandins were put in evidence in the seminal plasma) on the male reproductive system are little known. This is the reason for our study, which tried to emphysize the effects of analogous of the prostglandin $F2\alpha$ on the apoptosis of the rat and mouse testicular cells. Optic active Cloprostenol and Cloprostenol Isopropyl ester, in a dose of 100 µg/kg/day induces significant histopathologic modifications in the testis of rats and mouses. These changes are evident after 14 days of treatment, but especially after 28 days of treatment. **Key words**: PROSTAGLANDIN $F2\alpha$, APOPTOSIS, MALE REPRODUCTIVE SYSTEM

INTRODUCTION

Initially, prostaglandins were put in evidence in the seminal plasma and after that in the rest of the genital system (7). Numerous actions, especially on the female genital tract (lutheolysis, miometrial contraction etc.), were identified and numerous prostaglandin analogous were synthesized which are used in human therapy (4). Also, a large number of prostaglandin analogous with luteolitic action are used in veterinary therapy (1,2).

The prostaglandin analogous now have widespread use in both sexes, mainly for gastric and duodenal ulcer treatment, glaucoma and cardiovascular therapy (5). Unfortunately, these synthetis analogous of the prostaglandins, have too, adverse effects (3). This is reason for our study made with optic active Cloprostenol and Cloprostenol isopropyl ester – analogous of prostaglandin $F2\alpha$. The dose used was higher than the dose that is usually met in the human and veterinary therapy.

MATERIAL AND METHODS

We used in our experiments optic active Cloprostenol (ClPG) and Cloprostenol Isopropyl ester (ClPGIE), synthesized in the Institute of Chemical and Pharmacological Research Bucharest (ICCF Bucharest).

We tested the effect of these two substances on the male gonad. We made the experiment on four lots of Wistar adult male rats, each lot containing 20 animals with a weight between 180 g and 200 g, which were keeped in usual laboratory conditions. The experiment was made, too, on two lots of white adult male mice, each lot containing 20 animals with a weight between 100 g and 125 g, keeped in the same conditions.

The Ist lot of rats was the witness lot and didn't receive any substance.

The IInd lot of rats received daily, for 4 weeks, optic active Cloprostenol (product of ICCF Bucharest), 100 µg/kg weight, intraperitoneal administration in an unique daily dose.

The IIIrd lot of rats received daily, for 4 weeks, ClPG Isopropyl ester (product of ICCF Bucharest), 100 µg/kg weight, intraperitoneal administration in an unique daily dose.

The IVth lot of rats received daily, for 4 weeks, ClPG Isopropyl ester (product of ICCF Bucharest), 25 µg/kg weight, intraperitoneal administration in an unique daily dose.

The first lot of mice was the witness lot and didn't receive any substance.

The second lot of mice received daily, for 4 weeks, ClPG Isopropyl ester (product of ICCF Bucharest), 25 µg/kg weight, intraperitoneal administration in an unique daily dose.

After 7, 14 and 28 days of treatment we slaughtered animals of each lot by the section of the carotid arteries and the histologic examination of the male gonad was performed.

Gonads from all the animals were sampled immediately after slaughter, fixed for the histopathologic examination and embedded in paraffin. The blocks were sectioned in sections of 3 µm thick. For staining we used the methods :

- the hematoxylin – eosin staining (HE) ;
- the staining of Szekely – hematein – eritrosin (licht grunn) ;
- the acid – Schiff (PAS) staining (6).

For each gonad we have examined ten microscopic fields (objective x 10). In the regions with pathologic modifications we used stronger objectives (x 20 ; x 40 ; immersion x 100).

The male gonad from the second lot of mouses were examined by transmission electron microscopy too.

The doses of optic active Cloprostenol and Cloprostenol (ClPG) Isopropyl ester are higher than the usual therapeutic doses.

The incidence of the various histologic changes was assessed using the Kruskal – Wallis test.

RESULTS

The witness lot of rats present a normal structure of the testicular cells (fig. 1).

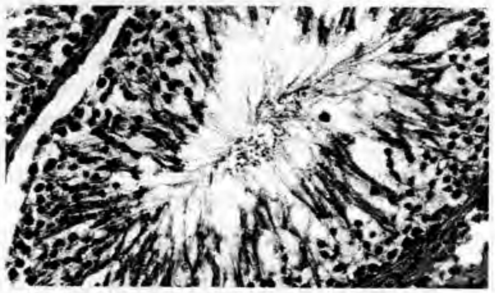


Fig. 1. Histopathologic examination of the rat testis from the witness lot (HE staining). Magnification x 40.

In the experimental lots, the blood vessels of the male gonad are enlarged. The diameter of the blood vessels increases with the time of administration of the prostaglandin analogous. After a week of treatment with optic active Cloprostenol the blood vessels are enlarged (an average increase of 121 % in 44 % of the vessels). After 2 weeks of treatment, the blood vessels enlargement is higher than after a week (132 % in 60 % of the vessels). After 4 weeks the increase of the diameter of the blood vessels is 150 % at 80 % of vessels. The effects of Cloprostenol Isopropyl ester is similar : the dilatation of the vessels is : 125 % at 48 % of vessels, after a week, 138 % at 66 % of vessels after 2 weeks of treatment and 150 % at 80 % of vessels after 4 weeks of treatment. The lot which received Cloprostenol Isopropyl ester in dose of 25 µg/ kg/day presents the same dilatation of blood vessels, but the increase of the diameter was smaller.

An important aspect of the studied prostaglandin is the fact that in the interstitial space, after 14 and 28 days of treatment, appears a hyaline-like material (this hyaline-like material forms real „lakes") (fig. 2).

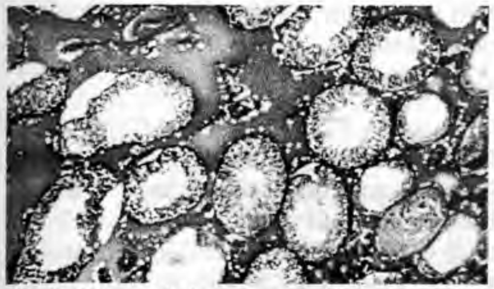


Fig. 2. Histopathologic examination of the testis from a rat treated with Cloprostenol Isopropyl ester (dose 100 µg/kg/day) after 4 weeks of treatment. We notice the hyaline-like material which is surrounding the seminiferous tubes (Szekely staining). Magnification x 10.

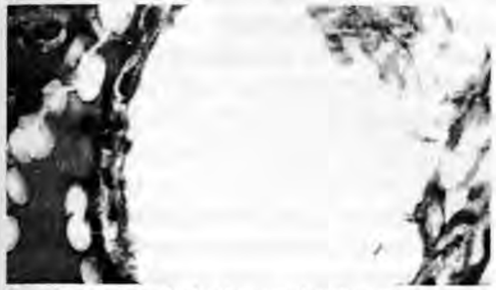


Fig. 3. Histopathologic examination of the testis from a rat treated with Cloprostenol Isopropyl ester (dose 100 µg/kg/day) after 4 weeks of treatment. The seminiferous tubes are empty (Szekely staining). Magnification with immersion x 100.

In this material are embedded dilated vessels. We have observed an accumulation of polymorphonuclear neutrophils and macrophages. Even some seminiferous tubes still keep the spermatogenesis, the majority of the tubes (about 70-80 %) is affected (figure 3) and their content in spermatozoa is reduced (table 1). The testicular cells present nuclear condensation (figure 4).

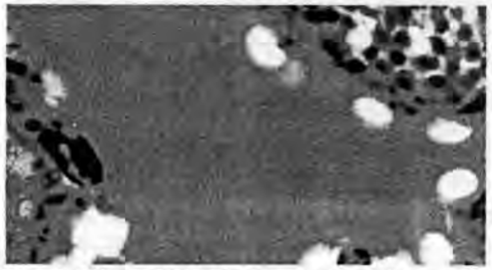


Fig. 4. Histopathologic examination of the testis from a rat treated with optic active Cloprostenol (dose 100 µg/kg/day) after 4 weeks of treatment. We notice the nuclear condensation (PAS staining). Magnification with immersion x 100.

The witness lot of mouses present normal images of electron microscopy (figure 5). The images of electron microscopy from the lot of mouses which received Cloprostenol Isopropyl ester presented a large number of macrophages in the interstitial space. The macrophages contain residual bodies (figure 6). The ultrastructural images presented a decreasing of the adult spermatozoa, with a decreasing of the fertility. The number of seminiferous tubes with affected spermatogenesis is about 15 %, but this affected spermatogenesis is remarqued after 4 weeks of treatment.

The testicular cells are smaller in size and the organelles are more tightly packed. We have observed chromatin condensation into well-delimited masses and nuclear fragmentation. We have observed too, apoptotic

TABLE I

The influence of optic active Cloprostenol and Cloprostenol Isopropyl ester on the spermatogenesis of the rats.

The lot	The dose	The number of seminiferous tubes (%) with affected spermatogenesis		
		7 days	14 days	28 days
I – Witness	–	0	0	0
II – optic active Cloprostenol	100 µg/kg	0	21%	35%
III – Cloprostenol Isopropyl ester	100 µg/kg	0	30%	48%
IV – Cloprostenol Isopropyl ester	25 µg/kg	0	0	10%

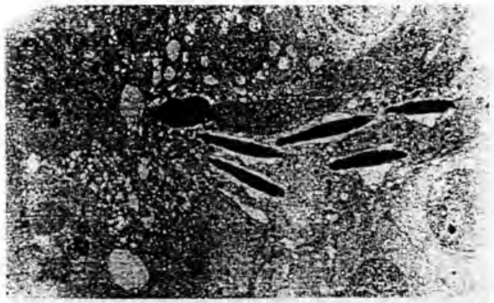


Fig. 5. Electron microscopy image of the testis from a mouse from the witness lot. The germinal cells are normal. Magnification x 2500.

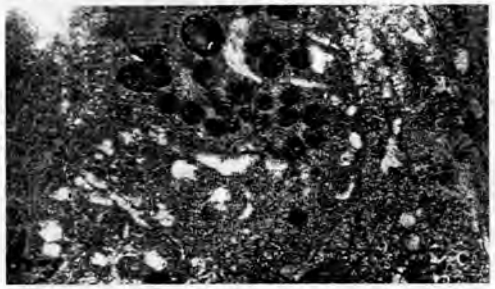


Fig. 6. Electron microscopy image of the testis from a mouse treated with Cloprostenol Isopropyl ester (dose 25 µg/kg/day) after 2 weeks of treatment. In the interstitial tissue we meet a lot of macrophages with many residual bodies (phagocitar bodies). Magnification x 7100.

bodies composed of cytoplasm with or without nuclear fragment. We consider that in high doses (bigger than the usual therapeutic doses) the analogous of the prostaglandin F2α are stimulating the apoptosis of the testicular cells.

CONCLUSIONS

Optic active Cloprostenol and Cloprostenol Isopropyl ester, in a dose of 100 µg/kg/day induces significant histopathologic modifications in the testis of rats and mouses. These changes are evident after 14 days of treatment, but especially after 28 days of treatment.

The pathologic changes appear at the level of the seminiferous tubes as at the level of the interstitial spaces and blood vessels of the testis. These changes constantly appear in all the treated animals. We consider the presence of the leukocytes in the interstitial space and the dilatation of the vessels as components of an inflammation in concordance with the numerous dates about the pro inflammatory action of the prostaglandins.

The images of electron microscopy present an important decreasing of the fertility.

The presence of the apoptotic bodies, of the chromatin condensation and of the nuclear fragmentation demonstrate that in high doses (bigger than the usual therapeutic doses) the analogous of the prostaglandin F2α are stimulating the apoptosis of the testicular cells.

The utilized doses (25 and 100 µg/kg/day) are bigger than the usual therapeutic doses but these doses could be reached in the therapeutic treatment in the human and veterinary medicine with these prostaglandin analogous.

REFERENCES

1. Allen W.R., Rowson L.A., Control of the mare's estrous cycle by prostaglandins, *J Reproduction Fertil*, 1973, 3, 539-543.
2. Caton M.P.L., Crowshaw K., Pharmaceutical exploitation, in: *Prostaglandins - Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids*, P.B. Curtis-Prior eds., Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1988, 671-683.
3. Indrei A., Zamfir C., Indrei L.L., Mihalache Gr., Păduraru D., Nechifor M., Acţiunea luteolitică a analogilor prostaglandinei F2α la ovarul de cobai, *Rev Med Chir*, 2000, 104, 3, 87-90.
4. MacKenzie I.Z., Embrey M.P., Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E2 gel, *Br Med J*, 1977, II, 21, 1381-1384.
5. Nechifor M., Acţiuni ale PGI_2 şi TXA_2 la nivelul aparatului genital, In *Prostaciclina şi Tromboxanul - Implicaţii Biomedicale*, Ed Medicală, Bucureşti, 1993, 88-97.
6. Ross M.H., Romrell L.J., Kayw G.I., *Histology - a text and atlas*, Ed Williams & Wilkins, London, 1995, 1-17.
7. Vane J.R., Williams K.I., The contribution of prostaglandin production to contraction of the isolated uterus of the rat, *Br J Pharmacol*, 1973, 48, 629-639.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

INTERACŢIUNI ÎNTRE LIPOZOMI ŞI SINAPTOZOMI

Liliana Foia*, M. Costuleanu, Natalia Costuleanu*, Mariana Pavel*,**
Didona Ungureanu*, Florina Filip***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Facultatea de Medicină
* Disciplina de Biochimie
** Disciplina de Fiziopatologie
*** Disciplina de Medicină de Familie

INTERACTIONS BETWEEN LIPOSOMES AND SYNAPTOSOMES (Abstract) : In continuing experiments to determine the basis of presynaptic modulation, rat cortical synaptosomes were employed and transmembrane calcium fluxes were determined with a metalocromophoric dye, Arsenazo III. The intracellular free Ca^{2+} concentrations show complex fluctuations in time and space in response to a variety of stimuli, acting as a pluripotent signal for many neuronal functions. Depolarisation of synaptosomes by K^+ 20 mM determined calcium influx in cortical synaptosomes, mainly mediated by the Q type Ca^{2+} channels, with a minor participation of the N type channels. The administration protocol for the polyamines, revealed that agmatine, spermine, spermidine, putresceine and cadaverine reduce, in variable proportions, the K^+-induced Ca^{2+} influx, in synaptosomal preparations. The results plead for the ability of agmatine and spermine to modulate Ca^{2+} fluxes in synaptosomes, both from the interior and exterior side. Moreover, rigidization of the synaptosomal membrane (by cholesterol-enriched liposomes administration) do not significantly influences K^+-induced Ca^{2+} influx in synaptosomal preparations. **Key words** : LIPOSOMES, SYNAPTOSOMES, POLYAMINES, TRANSMEMBRANE Ca^{2+} FLUXES.

INTRODUCERE

În urmă cu peste 30 de ani Gray şi Whittaker (7) şi mai apoi De Robertis şi colab. (2) au introdus ca model de studiu particule reprezentând terminaţii nervoase, numite sinaptozomi, ce constau în arii presinaptice izolate consecutiv omogenizărilor tisulare. Datele morfologice şi biochimice arată că sinaptozomii rezultă în mod artificial din membrana terminaţiilor nervoase şi conţin elemente structurale şi biochimice caracteristice zonei imediat presinaptice. Aceasta explică atenţia acordată acestei fracţiuni ca model de studiu al evenimentelor de la nivel presinaptic, dată fiind importanţa implicaţiilor acestei regiuni în transmiterea impulsurilor de la o celulă nervoasă la alta.

Având în vedere potenţialul poliaminelor extracelulare de a controla excitabilitatea unui număr de tipuri celulare, studiul de faţă urmăreşte înregistrarea şi evaluarea efectelor poliaminelor libere şi al poliaminelor încapsulate în lipozomi asupra fluxurilor transmembranare de Ca^{2+} la nivelul sinaptozomilor.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experimentele s-au derulat folosind cobai adulţi masculi, cântărind 1500-2000 g, crescuţi în condiţii obişnuite şi identice de laborator. Aceştia au fost decapitaţi, creierul mic, corpul calos, hipocampusul, nucleul caudal şi materia albă au fost îndepărtate, iar cortexul cerebral îndepărtat rapid şi omogenizat în 10 volume soluţie sucroză 0,32 M, la 800

RPM, timp de 30 secunde. Izolarea sinaptozomilor s-a realizat prin ultracentrifugare diferenţială în gradient de densitate după metoda descrisă de Dodd şi colab. (3), cu mici modificări, pentru fiecare izolare de sinaptozomi utilizându-se 3 cortexuri, de la 3 cobai.

Pentru urmărirea fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare la nivelul sinaptozomilor s-a utilizat colorantul metalocromoforic Arsenazo III (40 μM) şi perechea de lungimi de undă 654-685 nm (6). Cuantificarea fluxurilor transmembranare de Ca^{2+} s-a făcut spectrofotometric, utilizând o curbă standard Arsenazo III-Ca^{2+} (μM).

Pentru determinarea efectelor agmatinei, sperminei, spermidinei, putresceinei şi cadaverinei asupra fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare la nivel sinaptozomal, variaţia concentraţiilor (μM) determinate spectrofotometric ale complexului Arsenazo III-Ca^{2+} au fost înregistrate în dinamică, pe durata mai multor minute.

Efectele lipozomilor încărcaţi cu agmatină, spermină, spermidină, putresceină şi cadaverină asupra fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare în sinaptozomi au fost monitorizate utilizând 100 μl lipozomi / ml suspensie sinaptozomală, prezentând concentraţii de 10^{-5} M agmatină, spermină, spermidină, putresceină şi, respectiv, cadaverină (soluţie intralipozomală).

În plus, au fost testate aceleaşi efecte, induse însă de această dată de o serie de lipozomi conţinând, pe lângă fosfatidilcolina din ou, şi 40% colesterol, iar în mediul intralipozomal numai NaCl 25 mM.

Lipozomii utilizaţi au fost preparaţi din fosfatidilcolină de ou (Sigma, tip X-E) (12,5 mg lipid pe ml de soluţie de încorporat), prin modificarea uşoară a metodei descrise de Kirby şi Gregoriadis (5).

Lipozomii martor au inclus numai soluţie 25 mM NaCl, ca şi lipozomii cu colesterol 40% (diferenţa faţă de lipozomii martor a constat în adăugarea a 40% colesterol la fosfatidilcolină, cantitatea finală de lipid fiind tot 12,5 mg/ml). Celelalte serii de lipozomi au inclus agmatină, spermină, spermidină, putresceină şi, respectiv, cadaverină 10^{-5} M, solvite în 25 mM NaCl. Pentru îndepărtarea substanţelor neîncorporate, lipozomii au fost supuşi dializei în soluţie de NaCl 25 mM .

REZULTATE

Toate rezultatele au fost înregistrate ca variaţii ale concentraţiilor (μM) determinate spectrofotometric ale complexului Arsenazo III-Ca^{2+} pe durata mai multor minute. Pentru interpretare s-au utilizat valori medii ale acestor variaţii, obţinute între primul şi ultimul minut de experiment. Efectele agmatinei, sperminei, spermidinei, putresceinei şi cadaverinei, libere sau încapsulate în lipozomi, asupra fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare la nivel sinaptozomal au fost exprimate procentual faţă de efectele de control, induse de K$^+$ 20 mM, considerate a fi 100% (medie ± D.S., n = 6).

Semnificaţia statistică a fost testată cu ajutorul testului „t-Student" simplu şi pereche şi a testului de varianţă One Way ANOVA, completată cu metoda Student-Newman-Keuls. În toate analizele, nivelul de semnificaţie statistică a fost considerat $p < 0,05$.

În cadrul aprecierii fluxurilor transmembranare de Ca^{2+} la nivelul sinaptozomilor s-a ţinut cont de observaţiile din cadrul unor serii de experimente primare care au relevat faptul că modificările absorbanţei induse de 40 μM Arsenazo III reflectă liniar concentraţia Ca^{2+} până la aproximativ 20 μM. Iată de ce în experimentele de urmărire a fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare la nivelul sinaptozomilor s-au utilizat concentraţii ale Ca^{2+} de 10 μM, suficiente pentru încărcarea suspensiilor cu 15 μg/ml proteină sinaptozomală.

Toate rezultatele au fost înregistrate ca variaţii ale concentraţiilor (μM) determinate spectrofotometric ale complexului Arsenazo III-Ca^{2+} pe o durată de câteva minute. Pentru interpretare s-au utilizat valori medii ale acestor variaţii, obţinute între primul şi ultimul minut de experiment.

Experimentele au arătat că K$^+$ 20 mM induce influx de Ca^{2+} în preparatele sinaptozomale. De altfel, depolarizarea indusă de K$^+$ a fost folosită drept control atât pentru efectele poliaminelor, cât şi pentru efectele poliaminelor încărcate în lipozomi. K$^+$ 20 mM induce o creştere abruptă a [Ca^{2+}]$_i$, care este apoi menţinută un interval de timp variabil la niveluri crescute, chiar dacă tendinţa este de revenire la valorile de dinainte de stimulare.

Agmatina, spermina, spermidina, putresceina şi cadaverina reduc, deşi în proporţii variabile, influxul de Ca^{2+} indus de K$^+$ 20 mM (depolarizare) în preparatele sinaptozomale. Comparativ, toate aceste efecte sunt prezentate în figura nr. 1. Aceste poliamine nu prezintă însă efecte stimulatorii prin ele însele asupra influxului de Ca^{2+} la nivelul preparatelor sinaptozomale (în lipsa K$^+$ 20 mM).

Efectele reductorii cele mai puternice le prezintă spermina. Astfel, ordinea de potenţă pentru efectele reductorii asupra influxului de Ca^{2+} indus de K$^+$ 20 mM (depolarizare) în preparatele sinaptozomale, ale poliaminelor administrate extrasinaptozomal este următoarea : spermină > spermidină > agmatină > putresceină > cadaverină.

Pe de altă parte, administrarea poliaminelor încărcate în lipozomi prezintă efecte variabile asupra influxului de Ca^{2+} indus de K$^+$ 20 mM (depolarizare) în preparatele sinaptozomale. Lipozomii martor nu au efecte semnificative statistic. Agmatina şi spermina încorporate în lipozomi prezintă efecte inhibitorii asupra influxului de Ca^{2+} indus de depolarizare, efectele mai puternice fiind asociate agmatinei. Spermidina, putresceina şi cadaverina, încorporate în lipozomi, nu prezintă efecte de reducere a influxului de

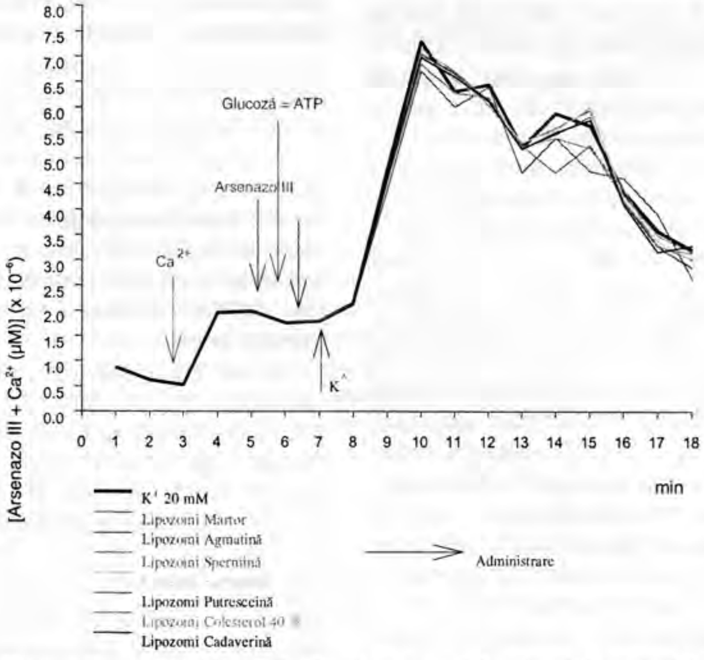


Fig. 1 : Efectele lipozomilor martor, a celor încărcaţi cu agmatină, spermină, spermidină, putresceină şi cadaverină, ca şi ale lipozomilor ce conţin 40% colesterol asupra influxului de Ca^{2+} indus de K$^+$ 20 mM (depolarizare) în preparatele sinaptozomale, comparativ cu efectele induse de K$^+$ 20 mM.

Ca^{2+} indus de depolarizare. Pe de altă parte, lipozomii ce conţin 40% colesterol nu modifică nici ei efectele induse de K$^+$ 20 mM.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Pentru urmărirea fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare la nivelul sinaptozomilor am utilizat colorantul metalocromoforic Arsenazo III (40 μM) şi perechea de lungimi de undă 654-685 nm. Toate rezultatele au fost înregistrate ca variaţii ale concentraţiilor (μM) determinate spectrofotometric ale complexului Arsenazo III-Ca^{2+} pe durata mai multor minute.

Datele obţinute demonstrează că K$^+$ 20 mM induce influx de Ca^{2+} în preparatele sinaptozomale, depolarizarea indusă de K$^+$ fiind folosită ca instrument atât pentru efectele poliaminelor, cât şi pentru efectele poliaminelor încărcate în lipozomi asupra fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare la nivel sinaptozomal. K$^+$ 20 mM induce o creştere abruptă a [Ca^{2+}]$_i$, care este apoi menţinută un interval de timp variabil la niveluri crescute, chiar dacă tendinţa de revenire la valorile de dinainte de stimulare este evidentă. Astfel, influxul de Ca^{2+} la nivelul unei populaţii mixte de sinaptozomi cerebrali corticali, indus ca răspuns la depolarizarea directă prin K$^+$, apare predominant mediată prin canalele tip Q cu o participare minoră din partea canalelor N.

Agmatina, spermina, spermidina, putresceina şi cadaverina reduc, deşi în proporţii variabile, influxul de Ca^{2+} indus de K$^+$ 20 mM (depolarizare) în preparatele sinaptozomale. Aceste poliamine nu prezintă însă efecte stimulatorii prin ele însele asupra influxului de Ca^{2+} la nivelul preparatelor sinaptozomale (în lipsa K$^+$ 20 mM). Efectele reductorii cele mai puternice le prezintă spermina. Astfel, ordinea de potenţă pentru efectele reductorii asupra influxului de Ca^{2+} indus de K$^+$ 20 mM (depolarizare) în preparatele sinaptozomale ale poliaminelor administrate extrasinaptozomal este următoarea: spermină > spermidină > agmatină > putresceină > cadaverină. Totuşi, efectele putresceinei şi cadaverinei sunt extrem de reduse, aproape nesemnificative statistic, comparativ cu cele ale agmatinei, spermidinei şi, mai ales, sperminei (4). Astfel, se poate observa existenţa unei corelaţii între încărcarea electrică a poliaminelor şi efectele inhibitorii asupra influxurilor de Ca^{2+} la nivelul sinaptozomilor.

Pe de altă parte, administrarea poliaminelor încărcate în lipozomi prezintă efecte variabile asupra influxului de Ca^{2+} indus de K$^+$ 20 mM (depolarizare) în preparatele sinaptozomale (1). Lipozomii martor nu induc efecte semnificative statistic. Agmatina şi spermina încorporate în lipozomi prezintă efecte inhibitorii asupra influxului de Ca^{2+} indus de depolarizare, efectele mai puternice fiind asociate agmatinei. Spermidina, putresceina şi cadaverina, încorporate în lipozomi, nu prezintă efecte de reducere a influxului de Ca^{2+} indus de depolarizare. Pe de altă parte, lipozomii ce conţin 40% colesterol nu modifică nici ei efectele induse de K$^+$ 20 mM.

Acest ultim aspect a fost interesant de urmărit deoarece, prin studii de fluorescenţă prin polarizare, s-a observat că poliaminele pot rigidiza suprafaţa membranară, aspect ce merită luat în considerare în explicarea unora dintre efectele mediate de acestea la nivelul funcţiilor membranare.

Astfel, se observă că atât agmatina, cât şi spermina, pot modula influxul de Ca^{2+} la nivelul membranei sinaptozomale atât dinspre exterior cât şi dinspre interior. Dacă efectele agmatinei sunt mai puternice dinspre interior, cele ale sperminei sunt mai puternice dinspre exterior (4).

Aceste efecte par a fi extrem de asemănătoare celor care includ blocarea cu afinitate mare a canalelor ionice prin poliaminele situate intracelular şi modularea activităţii acestor canale de către poliaminele extracelulare. Poliaminele influenţează de asemenea, aşa după cum s-a arătat anterior, şi activitatea canalelor de Ca^{2+}. În plus, se observă că rigidizarea membranei (realizată prin administrarea lipozomilor ce conţin 40% colesterol) nu influenţează semnificativ influxul de Ca^{2+} indus de K$^+$ 20 mM (depolarizare) în preparatele sinaptozomale.

BIBLIOGRAFIE

1. Costuleanu M., Costuleanu N., Foia L., Slătineanu S.M., Costuleanu A., Petrescu Gh., Efectele poliaminelor încărcate în lipozomi asupra fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare la nivelul sinaptozomilor, *Farmacol Toxicol, in press.*
2. De Robertis E., Pellegrino de Iraldi A., Rodriguez G., Gomez C.J., On the isolation of nerve endings and synaptic vesicles, *J Biophys Biochem Cytol*, 1961, 9, 229-235.
3. Dodd P.R., Hardy J.A., Oakley A.E., Edwardson J.A., Perry E.K., Delaunoy J.P., A rapid method for preparing synaptosomes: comparison with alternative procedures, *Brain Research*, 1981, 226, 107-118.
4. Foia L., Costuleanu M., Costuleanu N., Slatineanu S.M., Petrescu Gh., Mechanisms of interactions between liposomes and diverse cellular fractions, in: *Current problems and techniques in cellular and molecular biology*, Crăciun C., Ardelean A. eds., in press.
5. Kirby C.J., Gregoriadis G., A simple procedure for preparing liposomes capable of high encapsulation efficiency under mild conditions, in *Liposome Technology, 2nd ed.*, vol. I, Boca Raton, CRC Press, 1993, 19-28.
6. Weis M., Kass G.E.N., Orrenius S., Further characterization of the events involved in mitochondrial Ca^{2+} release and pore formation by prooxidants, *Biochem Pharmacol*, 1994, 47, 2147-2156.
7. Whittaker V.P., Gray D., The synaptosomes, in *Handbook of Neurochemistry*, Latjha A., ed., Plenum Press, New York, 1969, 125-148.

NOUTATE

SIMPORTERUL NATRIU-IOD - DE LA GENETICĂ LA TERAPIE

Menţinerea capacităţii de a transporta, concentra şi organifica iodul în cancerul tiroidian diferenţiat este absolut necesară pentru utilizarea iodului radioactiv în ablaţia ţesutului rezidual sau metastatic. Principalul reglator al captării iodului este TSH-ul, care acţionează prin stimularea proteinei responsabile de acest proces, simporterul sodiu-iod (natrium-iodide symporter - NIS). Deşi acest efect al TSH se menţine în cancerele tiroidiene diferenţiate, în până la 30% tumori există o scădere a captării iodului. Recenta clonare a genei NIS a permis o mai bună înţelegere a mecanismelor moleculare care stau la baza acestei reduceri a captării atât în tumora primară cât şi în metastaze. În marea majoritate a tumorilor a fost raportată o scădere a expresiei genei NIS ARNm, ceea ce se corelează cu reducerea abundenţei NIS în ţesutul tumoral tiroidian evidenţiată prin imunohistochimie. Datele privind prezenţa trascripţiei NIS la nivelul metastazelor sunt mult mai puţine. Un grup de tiroidologi italieni (art.cit.) a analizat expresia genei NIS într-o serie de metastaze ganglionare de cancer tiroidian papilar. Opt din cele 11 cazuri studiate prezentau expresia genei NIS. Doar 5 din aceşti noduli metastatici captau iodul, absenţa captării în ceilalţi trei sugerând o alterare post sinteză de NIS, care ar determina pierderea iodului captat. Aşa cum era de aşteptat, în cei 3 noduli care nu aveau expresia genei NIS captarea era absentă. Merită menţionat faptul că doi din pacienţii fără expresia genei NIS au avut ca primă manifestare adenopatia, determinarea fiind făcută pre-terapeutic, în absenţa supresiei TSH care ar fi putut afecta nivelul mARN al acestei gene TSH dependente. Simporterul natriu-iod joacă deci un rol important în abordarea terapeutică a cancerului tiroidian, în special în prezenţa metastazelor. (Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Schlumberger M, Filetti S, Sodium-iodide symporter (NIS) gene expression in lymph-node metastases of papillary thyroid carcinoma, *Eur J Endocrinol*, 2000, 143, 5, 623-627)

Carmen Vulpoi

NOUTATE

SINDROMUL CUSHING : DE LA PACIENŢI LA PROTEINE

Harvey Cushing a fost cel care a descris pentru prima oară, în 1932, sindromul care îi poartă numele. Cele 11 cazuri descrise de acesta prezentau adipozitate facio-tronculară instalată rapid, amenoree sau impotenţă, hirsutism, striuri purpurice, hipertensiune arterială şi slăbiciune extremă. Toate cazurile erau cauzate de "adenoame hipofizare bazofile în absenţa unei alterări evidente a cortexului suprarenalian, cu excepţia unei posibile hiperplazii secundare". Raţionamentul de atunci al lui Cushing s-a dovedit ulterior corect. Majoritatea pacienţilor suferind de acest sindrom care-i poartă acum numele prezintă o secreţie suprarenală exagerată de cortisol datorată unui exces de ACTH provenind dintr-un adenom hipofizar alcătuit din celule bazofile – de fapt o expansiune monoclonală de celule corticotrope hipofizare. La ora actuală se pun însă alte întrebări : care este patogeneza hipersecreţiei de ACTH, de ce unele tumori pituitare "silenţioase" posedă dovezi histochimice a potenţialului de a secreta ACTH, fără să secrete acest hormon în exces, de ce există adenoame hipofizare secretante de ACTH care nu sunt însoţite de atrofia celulelor corticotrope normale din vecinătate, care ar trebui să fie inhibate, etc. La o parte din aceste întrebări a început să se răspundă. Celulele corticotrope pituitare produc ACTH prin procesarea intracelulară a precursorului proopiomelanocortină (POMC). Până la 10% din populaţia generală posedă microadenoame pituitare conţinătoare de POMC, în marea lor majoritate silenţioase, deoarece produc peptide inactive din precursorul POMC, sau peptide care nu mai sunt secretate. Se consideră că majoritatea cazurilor de exces al secreţiei de ACTH hipofizar sunt datorate unei proliferări monoclonale de celule corticotrope, deşi se citează cazuri de secreţie ectopică de CRH la care se asociază o hiperplazie generalizată a celulelor corticotrope pituitare. Dacă celulele corticotrope secretante de POMC din hipofiza anterioară sunt cu precădere sub controlul CRH şi al cortizolului, celulele melanotrope din lobul intermediar, care secretă tot POMC, sunt reglate predominant de dopamină, cu rol inhibitor. Adenoamele secretante de ACTH din pars intermedia au o baterie de clivare enzimatică diferită de a melanotropelor normale, generând cu precădere ACTH şi mai puţin alfa-MSH. Un astfel de tip de adenom răspunde mai curând la inhibiţia produsă prin administrare de analogi dopaminergici. În ce priveşte hipercortizolismul ACTH-independent, cauzat de obicei de adenoame sau adenocarcinoame corticosuprarenaliene, etiologia hipersecreţiei cortisolice este în mare măsură neelucidată. Hiperplazia corticosuprarenaliană micronodulară pigmentară primară este o cauză rară de hipercorticism familial asociat sindromului de neoplazie multiplă cunoscut sub numele de complex Carney. Analiza genetică a familiilor afectate au identificat mutaţii la nivelul braţului scurt al cromozomului 2. Rolul acestei gene aberante nu a fost însă încă elucidat. Mutaţii activatoare somatice la nivelul proteinei G s alfa din sindromul McCune Albright ar putea genera tumori suprarenale funcţionale. Sindromul Cushing ACTH-independent ar putea fi cauzat de stimularea secreţiei de cortizol prin intermediul unor receptori exprimaţi aberant pe suprafaţa celulelor corticosuprarenale, ca cei pentru GIP, ADH, IL-1, catecolamine, LH, serotonină, TSH. Hipercortizolismul din aceste cazuri ar putea fi tratat cu antagonişti specifici de receptor. Contribuţia biologiei moleculare în elucidarea acestor noi aspecte este esenţială. (Mansur E. Shomal, Mehboob A. Hussain, *Eur J of Endocrinol*, 2000, 143 : 313-315)

D.D.Brănişteanu

THE PREVALENCE OF THE POSSESORS OF SEROLOGIC MARKERS FOR THE HEPATITIS C VIRUS, IN A NORTH-EASTERN TERRITORY OF ROMANIA

Doina Azoicăi*, A. Ivan*, E. Carasievici*, V. Luca*, Daniela Ilcenco, Lavinia Scripcaru**, Didona Scripcariu***, Mihaela Grigoriu-Merchez*,**
* „Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iasi
** Iasi Transfusion Center
*** Iasi Public Health Office

THE PREVALENCE OF THE POSSESORS OF SEROLOGIC MARKERS FOR THE C HEPATITIS VIRUS, IN A NORTH-EASTERN TERRITORY OF ROMANIA (Abstract) : The paper describes aspects in the natural evolution of hepatitis C virus (HCV) infection with severe outcomes induced by the typical or atypical clinical manifestations or chronic carrier state. In the interval 1995-1999 in the Iasi district morbidity from all types of viral hepatitis ranged from 153.4 cases per 100,000 inhabitants in 1995 to 66.6 in 1999. The features of A viral hepatitis epidemiological process was the multiannual cyclic pattern. From estimating the circulation of HCV in the population of Iasi district, several population categories have been screened for the presence of HCV antibodies (anti-HCV). Testing 87,894 blood samples assessed the prevalence of anti-HCV in blood donors. Different annual values resulted : 1.5% in 1997 and as a result of routine sceening, only 0.3% in 1999. The cases of posttransffusion hepatitis (PTH) admitted to the Clinic of Infectious Diseases of Iasi, the diagnosis of which was supported by epidemiological history and confirmed serologically by the presence of anti-HCV were of 12 in 1995 (36.4% of all PTH), 20 in the interval 1996-1999, with an average for the 4 study years of 7.5%. Anti-HCV was found in 24.4% of series of 4,594 patients with viral hepatitis, in 32.1% of 582 individuals with various disorders or at risk, of which those with liver cirrhosis accounted for 37%, and in 9.6% of 94 patients with neurological disorders. Of the 1083 tested physicians and nurses working in health care settings at risk 6.6% were anti-HCV-positive. **Key words :** HEPATITIS C VIRUS, EPIDEMIOLOGICAL PROCESS, BLOOD DONOR, ANTIBODY

INTRODUCTION

Over the last 10 years we have witnessed an intensification of preoccupation to further the knowledge of viral hepatitis C (VHC). This is justified by the medical problems and the social and economic consequences that this disease causes. From the perspective of knowing the real prevalence of the disease among the population and of speeding the initiation of efficient measures of prevention and control, it is considered necessary to carry out research in the following fields : diagnosis (test standardization) ; natural history ; virology (evaluation of the viral variability and efficiency of antiviral substances).

If the global prevalence of VHC is estimated on a average of 3% (varying between 0.1 and 5% in different countries) the number of chronic carriers of HCV among the population goes beyond 150 million cases with a growth mainly in Estearn European states as compared to the Western ones.

The differential distribution of HCV antibodies (anti-HCV) possessors, enables the detection of risk groups such as : haemophilics (about 70% of the cases), persons involved in haemodialysis (about 20-30%) and medical staff (about 2%).

Apart from the annual values of symptomatic infections frequency of 1 to 3 cases out of 100,000, we also have to take into account the existance of asymptomatic forms in 80-90% of the cases.

The difficulties encountered in screening subjects considered potential sources of C virus correlate with difficulties in the evaluation of methods and channels of transmission of the pathogen agent, which in 40-50% of the cases can remain unknown even after an epidemiologic anamnesis.

In Romania, the surveillance system of VHC infection was introduced in 1994 through testing the donated blood and the serologic screening of risk groups.

The irregular evaluation of morbidity caused some variation of VHC incidence, with $6.4\%_{000}$ in 1992, $2.7\%_{000}$ in 1993 and $10.1\%_{000}$ in 1994.

The serologic investigation of blood donors led to a reduction of morbidity caused by VHC - the consequence was a decrease of the incidence of this disease in Romania from $8.2\%_{000}$ cases in 1995 to 2.1 respectively $2.6\%_{000}$ in 1996 and 1997.

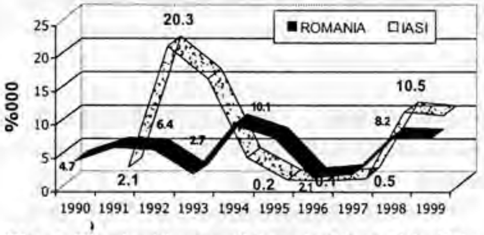


Fig. 1 The incidence of the viral hepatitis C in Romania and Iasi district (a North-Eastern territory where the study of prevalence was made), in the period 1995-1999

The multiannual cyclical evolution specific to contagious diseases was demonstrated also in the case of VHC, that over the last years registered an increase to $8.2\%_{000}$ cases in 1998 and $9.4\%_{000}$ in 1999, a phenomenon partially explainable by an improvement of the methods of screening serologic markers attesting the transition through the stages of the state of chronic carrier (fig. 1).

OBJECTIVES

To estimate the evolution of the HCV infection in a North Eastern territory of Romania, we considered necessary to assess the prevalence of anti-HCV carriers among different social categories of the population, investigated through serologic screening.

MATERIAL AND METHODS

Between 1995-1999 we analyzed data reffering anti-HCV carriers in the North Eastern territory of Romania (the Iasi district) using information provided by medical carried out serological evaluations in special laboratories in order to screen possesoris of CHV markers.

Out of a population of 813,713 inhabitants living in the above-mentioned territory, we analyzed the results of the investigations of the groups included in the prevalence study represented by : blood donors (87,894 tested blood samples) and patients hospitalized at the Infectious Diseases Clinic (3,875 blood samples tested to establish the diagnosis and the type of virus implied).

We should mention that our analysis did not include the retest of the cases initially found positive since their sistematic practice was not possible out of financial reasons or as a result of a lack of compliance of the patients.

The methods and kits used for the anti-HCV identification varied, in the period taken into account according to the local possibilities of material providing, financial reasons and method efficiency (the sensivity and the specificity > 90%). Between 1995-1997 the tests were made mostly with kits ORTHO-HCV 3.0 - SAVE ELISA TEST SYSTEM and in the last two years with kits ORTHO-HCV 3.0 -NS5.

RESULTS

Between 1995-1999 at the Transfusion Center of Iasi (Romania) there were tested 87,894 blood samples. The donors, paid for this activity, were 71.4% men, 85.2% of urban background and 38% coming from socially underprivileged sections of the population (unemployed, pensioners).

In 1995 (January-March) there were taken 3240 blood tests coming from donors ; as a result of 217 of them were found anti-HCV carriers (6.7%). Between April and December the serologic screening action was intensified as a result of possible risk caused by the significant number of anti-HCV carriers signaled in the previos period. Out of the 15,677 tests, 186 were positive (1.21%). Over the next years the number of investigations has increased significantly (tab.I).

Notice that the prevalence of anti-HCV possessors decreased progressively in the evaluation years from 1.5% in 1997 to 0.35% in 1999. A possible explanation for the reduction of prevalence of anti-HCV carriers can be interpreted as a consequence of the introduction of more rigurous criteria of selection of blood donors, based of epidemiological anamnesis, that allowed the exclusion of subjects coming from risk group. Moreover, it is highly possible that test methods introduced over the last years should reduce the frequency of false positive results.

TABLE I

The prevalence of the HCV antibodies possessors at the blood donors through the testing of 87,894 samples by the Transfusion Center of Iasi, in the period 1995-1999

Year	No. of tests	No. of anti-HCV possessors
1995	Jan - Mar. 3240 Apr. - Dec. 15.677	217 186
1996	20,900	164
1997	14,435	212
1998	16,435	100
1999	17,070	51

The prevalence of anti-HCV possessors in the group of sick subjects with clinical symptoms and epidemiological anamnesis relevant for a non-A viral hepatitis was of 24.1% (out of 3875 tested blood samples) in the last 5 years. The difference in seropositivity for anti-HCV for women (25.7%) and men (21.9%) was statistically significant (p = 0.007 for CI 95% between 0.88-0.97) (tab. II).

The exposure of women to obstetrical and gynecological surgery at risk (abortions, deliveries or any other surgical interventions) could be a possible cause of this difference in risk infection with HCV.

TABLE II

The prevalence of HCV antibodies possessors in the patients group suffering from viral hepatitis, tested in the period 1995-1999

		Patients suffering from viral hepatitis							
Year	Total No.	Total lot of anti-HCV possessors		Anti-HCV male possessors			Anti-HCV female possessors		
		No.	%	M. No.	No.+	%	F.No.	No.+	%
1995	924	214	23.1	303	84	27.7	621	130	21.0
1996	1312	314	23.5	569	113	20.0	743	210	27.8
1997	1231	283	19.4	558	106	18.9	673	177	26.3
1998	202	62	30.7	102	26	25.5	100	36	36.0
1999	206	61	29.6	83	25	30.1	123	36	29.3
1995-1999	3875	934	24.1	1615	354	21.9	2260	580	25.7
				p=0,007 (0,88-0,97) CI 95%					

TABLE III

Possible causes of contamination for the patients suffering from post transfusion hepatitis, hospitalized in the Infectious Diseases Clinic of Iasi, in the period 1995-1999

Year	No. of cases	Patients suffering from post transfusion hepatitis							
		Possible causes of contamination							
		Surgical		Obstetrical		Haemodialysis		General pathology	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1995	33	24	72.7	7	21.3	1	3.0	1	3.0
1996	3	–	–	–	–	3	33.3	3	33.3
1997	9	3	33.3	3	33.3	–	–	3	33.3
1989	1	–	–	–	–	–	–	1	–
1999	7	3	42.8	–	–	3	43.8	1	14.4

Among the causes that imposed blood transfusion to receivers of blood or any other blood components hospitalized between 1995-1999 we mention: surgical interventions, obstetrics surgery, haemodialysis, general pathology.

In 1995, the debut year for blood control system taken from blood donors, there were registered 33 cases of posttransfusion hepatitis (PTH), among which 72.7% went through surgery and 21.3% through obstetrics surgery (tab. III).

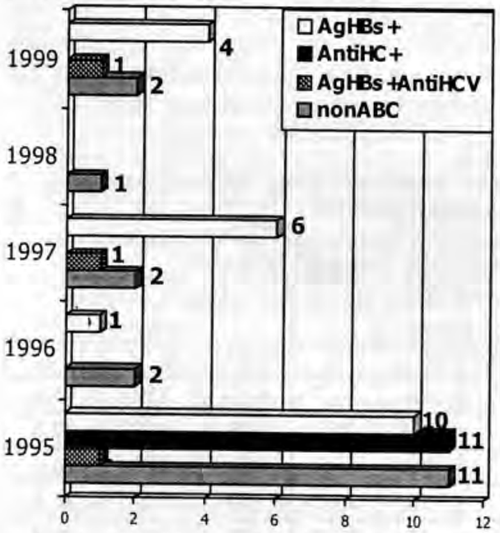


Fig. 2. Serologic markers for the HBV and HCV found at the patients hospitalized with the diagnosis of hepatitis in the period 1995-1999

The success of serologic screening is obvious in the decrease registered in the number of PTH to 7 cases in 1995, 43.8% in persons involved in hemodialysis.

In PTH etiology there were involved either HCV or HBV, their association or any other pathogen agent left unmentioned, being referred to generically, by non-A, non-B, non-C. The year 1995 was characterized by the highest rate of PTH, but also by an equal number of cases of CHV to which markers for both infections were identified – respectively CHV and BHV (11 cases). Their frequency (positive for antigens HBs and anti-HCV) decreased considerably in the following years to one case (fig. 2).

The frequency of HBV involvement in PTH etiology after 1995, in the context of introducing serologic tests of transfused blood for B virus as well as for C virus can be interpreted, epdemiological, as a coincidence of previous transfusions, without excluding the possibility of sexual contamination (prior to transfusion) or of other nosocomial circumstances.

CONCLUSIONS

1. The seroepidemiological screening made between 1995-1999 in Iasi (Romania), to know the prevalence of anti-HCV possessors, contributed: to a better selection of blood donors, to the specification of etiology of some forms of viral hepatitis, to the evaluation of anti-HCV possessors among the medical staff, to the exact evaluation of factors that caused the appearance of PTH as well as to an overall view of the evolution of morbidity in the purpose of a better organization of surveillance programs.
2. The prevalence of blood donors, possessors of anti-HCV has registered a decrease over the last years, as a result of an increase of efficiency of epidemiological methods of selection. The indicators registered in this category can characterize indirectly the situation existing among the healthy population on the territory where the sero-epidemiological evaluation was made.
3. Patients diagnosed with viral hepatitis investigated to specify the etiology of the disease were anti-HCV possessors in proportion of 25.1% as a sum of the values signaled in the period taken into account; one could notice an increase, significant from a statistic viewpoint, in the number of women in comparison to men ($p = 0.0007$).
4. Although in PTH casses there were found serologic markers for BVH and CVH (antigens HBs and anti-HCV), we can conclude that the main pathogen agent causing this type of viral hepatitis still remains C virus, the contamination with B virus being possible in another context different from the post transfusion one.

BIBLIOGRAPHY

1. Coutry-Cantilena C., VanRaden M., Gibble J. et al., Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection, *N Engl J Med*, 1996, 334, 26, 1691-1696.
2. Donahue J. G., Munoz A. Ness P. M., Brown D.E. et al., The declining risk of post – transfusion hepatitis C virus infection, *N Engl J Med*, 1992, 327, 369-373.
3. Dusheiko G., Schmilowitz-Weiss H., Brown D. et al., Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type-specific differences in geographic origin of disease, *Hepatology*, 1994, 19, 13-18.
4. Jullien A.M., Hépatite C en pratique transfusionnelle, *Méd Mal Infect*, 1995, 25, 1074-1083.
5. Iwarson S., Norkrans G., Wejstal R., Hepatitis C Natural History of a Unique Infection, *Clin Infect Dis*, 1995, 20, 1361-1370.
6. Lee R.S., Recent advances in serological identification of HCV infection, *Year 2000 APASL Commemorative International Congress on Viral Hepatitis Prevention and Control*, 16-18 feb.2000, Singapore.
7. McOmish F., Yap P.L., Dow B.C. et al., Geographical distribution of different hepatitis C virus genotypes in blood donors; an international collaborative survey, *J Clin Microbiol*, 1994, 32, 884-892.
8. Nakayama J.H. L., Akiba T., Marumo F., Sato C., Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in female hemodialysis patients without blood transfusion: a multicenter analysis, *J Med Virol*, 1996, 48, 284-288.
9. Pawlotski J.M., Tsakiris L., Roudot-Thoraval F. et al., Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C, *J Infect Dis*, 1995, 171, 1607-1610.
10. Pawlotski J.M., Measuring hepatitis C viremia in clinical samples: Can we trust the assays?, *Hepatology*, 1997, 26, 1-4.
11. Purcell R., The hepatitis C virus: Overview, *Hepatology*, 1997, 26 (Suppl.1), 11S-14S.
12. * * *, Japanese Red Cross Non-A, Non-B hepatitis C research group, Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis, *Lancet*, 1991, 338, 1040-1041.
13. * * *, Conférence internationale de consensus sur l' hépatite C conclusions, *Conc Méd*, 2000, 122, 3, 177-181.
14. * * *, Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV – Related Chronic Disease, *MMWR*, 1998, 47, RR-19.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN ACROMEGALIE - NOI OPŢIUNI

Necesitatea tratamentului cu analogi de somatostatină în acromegalie este acum acceptată în întreaga lume medială în caz de eşec sau contrindicaţie a chirurgiei sau în aşteptarea instalării efectelor radioterapiei. Primul analog existent, octerotidul, cu acţiune scurtă care face necesară administrarea sa în trei injecţii zilnice, şi-a dovedit eficienţa. Pasul următor a fost reprezentat de apariţia a două forme cu acţiune prelungită, octreotid LAR (long acting release) şi lanreotid PR (prolonged release), necesitând una, respectiv 2-4 injecţii pe lună. Studii multicentrice au încercat să aprecieze dacă eficienţa celor două produse, a căror administrare spaţiată creşte semnificativ calitatea vieţii şi complianţa pacientului, este comparabilă cu cea deja demonstrată a produsului cu efect de scurtă durată, dacă toleranţa este comparabilă şi, nu în ultimul rând, dacă eficienţa celor două produse retard este comparabilă. În ceea ce priveşte eficienţa, aceasta pare a fi aceeaşi cu cea a octerotidului, lucru demonstrat de menţinerea parametrilor la nivele comparabile la aceeaşi pacienţi trataţi alternativ cu preparatul cu acţiune scurtă şi cu unul din cele două preparate retard (valori ale GH sub 2 μg/l şi/sau normalizarea valorilor IGF-I). Dintre efectele adverse, durerea la nivelul injecţiei pare a fi mai importantă la preparatele retard, dar pacienţii preferă această durere mai mare administrării de trei ori pe zi a preparatului cu acţiune scurtă. E încă dificil de apreciat dacă preparatele retard se asociază cu o modificare a incidenţei apariţiei de noi calculi veziculari, deoarece, pe de o parte, o parte din studiile efecutate nu au apreciat existenţa acestora şi înainte de tratament iar pe de altă parte există o mare diferenţă a frecvenţei litiazei veziculare în funcţie de grup etnic şi de obiceiuri alimentare. Totuşi, în vreme ce un studiu prospectiv în tratamentul cu octreotid a găsit o incidenţă a litiazei veziculare de 9,5% la englezi, 19% la francezi, 23,5% la americani, 27,7 la italieni şi 55% la chinezi, tolerabilitatea biliară a lanreotidului pare a fi mai bună, odată ce doar 3-12% pacienţi acromegali italieni, francezi sau belgieni au dezvoltat calculi biliari. Nu sunt încă suficiente studii care să compare eficienţa celor două preparate retard, dar în cele efectuate până acum atât rezultatele pozitive cât şi efectele adverse par a fi similare. În fine, dar nu în ultimul rând, rămâne de văzut care va fi locul în tratamentul acromegaliei al unui nou medicament ce se înscrie în grupul tot mai mare al blocanţilor de receptori. Antagonistul receptorului de GH, pegvisomant, a început a fi studiat şi raportat a fi eficient în tratamentul acromegaliei. (Chanson Ph, Somatostatin analogs in the treatment of acromegaly : the choice is now possible, *European Jurnal of Endpcrinology*, 2000, 143, 5, 573-575)

Carmen Vulpoi

TAMOXIFENUL ŞI EFECTELE SALE CARDIOVASCULARE

Este binecunoscută şi demonstrată acţiunea Tamoxifenului în prevenţia cancerului mamar la pacientele cu risc, cu toate acestea efectele benefice profilactice trebuie evaluate în relaţie cu cele adverse. În cadrul *Breast cancer Trial Prevention*, Reis & colab. au studiat efectele Tamoxifenului atât la pacientele cu risc scăzut cât şi la cele cu risc crescut cardiovascular. Rezultatele studiului au arătat că incidenţa anginei pectorale şi a infarctului miocardic este similară în grupul tratat cu Tamoxifen faţă de cel fără tratament. La aceleaşi rezultate s-a ajuns şi în grupurile de paciente cu risc scăzut sau ridicat cardiovascular. Concluzia studiului a fost că Tamoxifenul nu influenţează riscul cardiovascular al pacientului în sensul creşterii sau descreşterii acestuia. *Journal of National Cancer Institute.2001, 93, 1 : 1.*

Ligia Ciornea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

STUDY OF OUTER MEMBRANE PROTEINS (OMPS) AND THEIR ROLE IN CO-MODULATION OF RESISTANCE IN NON TYPHOIDIC *SALMONELLA* STRAINS ISOLATED IN IAŞI

Roxana Filip*, Lilia Chihu-Amparan, Gabriela Coman*, J. Silva- Sanchez****
* University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi
Faculty of Medicine
Dept. of Microbiology
** Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades Infecciosas
Departamento de Genetica Bacteriana
Cuernavaca, Morelos, Mexico

STUDY OF OUTER MEMBRANE PROTEINS AND THEIR ROLE IN CO-MODULATION OF RESISTANCE IN NON TYPHOIDIC *SALMONELLA* STRAINS ISOLATED IN IAŞI (Abstract) : Objectives : To characterize the OMP profile and to study the possible interference with other resistance determinants. Material and methods : 16 non-typhoidic *Salmonella* strains, isolated in 1999 from stools of pediatric patients, were selected according to their resistance phenotype : resistance to Ampicillin (AMP), Amoxycillin/Clavulanic Acid (AMC), and third generation cephalosporins : Ceftriaxone (CRO) and Ceftazidime (CAZ). Identification and sensitivity testing were done by DADE MicroScan System. β-Lactamases were characterized by isoelectric focusing (IEF) with preformed minigelss. OMPs were studied on membrane preparations on SDS-urea gels. Results : Isoelectric points : Majority of the isolates had the association 5.4+7.6 (3/16) or 5.4 + 8.2 (6/16).The second β-lactamase has the capacity to hydrolyse CAZ. We found three different patterns of OMPs : I : 30, 29 and 25 kDa ; II : 30,26 and 24 kDa ; III : 30 and 25 kDa. We couldn't find any correlation between the OMPs profile and resistance phenotype, showing that the β-lactamase production is the only resistant determinant. Conclusions : The study shows the high frequency of extended-spectrum β-lactamases (ESβLA) amongst the non-typhoidic *Salmonella* ; association of TEM type and ESβLA enzymes diminishes considerably the therapeutic resources : inhibitor associated combinations are non effective. In non-typhoidic *Salmonella*, porins seems to have no influence in co-modulation of resistance. **Key words :** OUTER MEMBRANE PROTEINS (OMP), NON TYPHOIDIC *SALMONELLA*, ISOELECTRIC POINT, RESISTANCE PHENOTYPE.

INTRODUCTION

In the last decades, we witness the dramatic increase of bacterial resistance against different classes of antibiotics. In our previous studies (3) we have drawn the attention on the phenomena for the *Enterobacteriaceae* bacterial strains isolated from pediatric infections in „Sf. Maria" Pediatric Hospital from Iaşi, Romania. Because the classical explanation : association between previously treated patients and isolation of highly resistant strains has no confirmation in pediatric population, we have tried to search other explanations for the resistance phenotypes exhibited and also the possible interaction between these factors.

MATERIAL AND METHODS

Bacterial strains were : 16 non-typhoidic *Salmonella* strains isolated from patients hospitalized in the Pediatric Hospital „Sf. Maria" Iaşi, during 1999 ; as reference for OMP profiles was used *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 and for sensitivity testing *Escherichia coli* ATCC 25922.

Identification and sensitivity testing. Isolation and first sensitivity testing was performed by classical methods (2) in the clinical laboratory of the Pediatric Hospital „Sf. Maria" Iaşi, Romania, and also sensitivity testing by disk diffusion method (1). Confirmation of identity and resistance pattern was done by DADE MicroScan System (Dade International Inc. West Sacramento, CA) with type 20 E panel, in the Bacterial Genetics Department, CISEI, Cuernavaca, Morelos, Mexico.

β-Lactamase determination. Crude enzyme extracts were prepared from overnight cultures in brain heart infusion media by sonication (2 cycles at 15 pulses). Isoelectric focusing was done on preformed minigels, range 3-9 (Phast Gel, Pharmacia BioTech Sweden) as previously described (4) with Pharmacia LKB Phast System. Bands were developed by flooding the gel with Nitrocefin solution.

Outer membrane protein profile (OMPs). Membrane preparations were obtained after the subsequent steps: strains were inoculated in 5 ml broth with overnight incubation at 37 °C; then centrifuge and resuspend in 1 ml Na_2HPO_4 10 mM, pH 7.2; centrifuge 2 min, 12000 rpm at room temperature; resuspend in 500 µl Na_2HPO_4 10 mM pH 7.2 by vortex; sonication until the sample became clear; centrifuge 2 minutes, 12000 rpm at room temperature; transfer the supernatant in Eppendorf tube, centrifuge 30 min at 4 °C; resuspend the pellet in 500 µl Na_2HPO_4 10 mM pH 7.2/Triton-X-100 2%; incubate 30 min at 37 °C; centrifuge 30 min at 37 °C; centrifuge 30 min, 12000 rpm at 4 °C; resuspend the pellet in 50 µl PBS pH 7.5. Gels were prepared by classical recipes (5) modified for *Salmonella* (Calva, personal communication).

RESULTS

All strains were confirmed to be non typhoidic *Salmonella* by Dade MicroScan System and assigned to four distinct resistance phenotypes (tab. I).

TABLE I

Results of sensitivity testing, identification, isoelectric points and OMP profile

Strain	Biotype	MIC		pI	OMP group	Resistance group
		CTA	CAZ			
656	53525042	>32 (R)	>16 (R)	5.4 + 7.6	I	1
501	53125042	>32 (R)	>16 (R)	5.4+7.6	I	2
327	53125042	>32 (R)	>16 (R)	5.4 + 7.6	III	2
149	53125042	>32(R)	>16 (R)	7.6	II	2
464	53125042	>32 (R)	>16 (R)	5.4+8.2	I	2
432	53125042	>32 (R)	>16 (R)	5.4+8.2	I	2
39	53125042	>32 (R)	>16 (R)	5.4+8.2	I	2
108	53125042	<8 (S)	<2 (S)	5.4+8.2	I	3
391	53125042	<8 (S)	<2 (S)	5.4	I	3
436	53125042	<8 (S)	<2 (S)	5.4	I	3
678	53125042	<8 (S)	<2 (S)	5.4	I	3
596	53125042	<8 (S)	<2 (S)	5.4	II	3
505	53125042	32 (I)	>16 (R)	5.4	III	exc.1
491	53125042	>32 (R)	>16 (R)	8.2	I	exc.2
279	53125042	>32 (R)	>16 (R)	5.4+8.2	I	exc.3
744	53125042	>32 (R)	>16 (R)	5.4+8.2	I	exc.4

R: resistant; S: sensitive; I: intermediate; exc: exception; MIC: minimum inhibitory concentration; CTA: cefotaxime; CAZ ceftazidime.

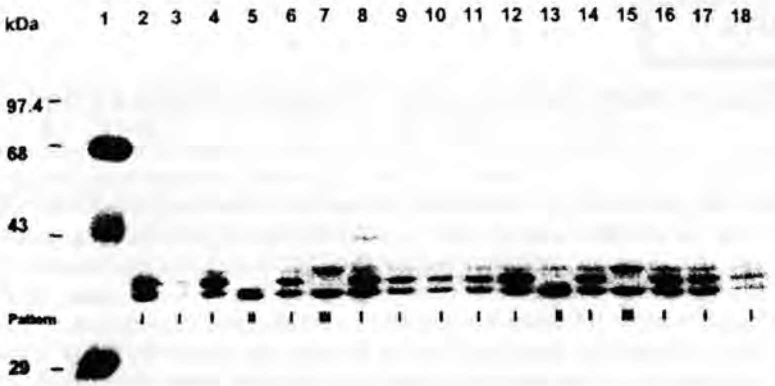


Fig.1. SDS-PAGE (12%) of outer membrane proteins of non typhoidic *Salmonella* clinical strains. Lanes: 1) molecular weight marker; 2) *Salmonella typhimurium* ATCC 14028; 3) 39; 4) 108; 5) 149; 6) 279; 7) 327; 8) 391; 9) 432; 10) 436; 11) 464; 12) 491; 130 501; 14) 505; 16) 656; 17) 678; 18) 744.

Isoelectric points determined, showed that majority of the isolates (9/16) had the association between TEM (pI 5.4) and ESβLA type (either 7.6 or 8.2). Two isolates expressed ESβLA only pI 7.6 and 8.2, respectively.

The OMP pattern is presented in figure 1 and table I. The studied strains belonged to three distinct OMP profiles: I: 30, 29 and 25 kDa; II: 30, 26 and 24 kDa; II: 30 and 25 kDa.

CONCLUSIONS

The study shows that there is a high frequency of the ESβLA amongst the non-typhoidic *Salmonella* isolated in the Pediatric Hospital „Sf. Maria" from Iaşi, Romania.

The association between two enzymes: TEM and ESβLA type shows that therapeutic resources diminishes considerably-inhibitor-associated combinations are not effective.

It seems that porins have no influence in co-modulation of the resistance in non-typhoidic *Salmonella*.

REFERENCES

1. Bauer A.W., Kirby W.M.M., Scherris J.C., Antibiotic susceptibility testing by a standardized single-disk method, *Am J Clin Pathol,* 1966, 45, 496-498.
2. Buiuc D., Neguţ M., *Tratat de Microbiologie Clinică,* Editura Medicală, Bucureşti, 1999, 353-385.
3. Filip R., Coman G.V., Melinte V., Dahorea C., *In vitro* activity of 9 antimicrobials on *Salmonella* strains isolated in Iaşi, Romania, *J Preventive Medicine*, 2000, 8 (1), 111-114.
4. Matthew M., Harris A.M., Marshall M.G., The use of analytical isoelectric focusing for detection and identification of β-lactamases, *J Gen Microbiol,* 1975, 88, 169-178.
5. Spratt B.G., Properties of the penicillin-binding proteins of *E. coli* K 12, *Eur J Biochem*, 1977, 72, 341-352.

NOUTĂŢI

MALNUTRIŢIA FETALĂ ŞI RISCUL APRIŢIEI SCHIZOFRENIEI

Într-un raport recent (Reuters Health-13 februarie 2001) s-a arătat că indicatorii subnutriţiei fetale, cum sunt indexul mic al masei corporale al gravidei în ultimul trimestru de sarcină, greutatea mică a placentei, greutatea mică la naştere, se asociază cu un risc crescut pe parcursul vieţii de apariţie a schizofreniei, raportul bazându-se pe un studiu populaţional din Helsinki, Finlanda. Doctorul Wahlbeck şi colegii, de la Universitatea din Helsinki au evaluat datele a 70086 subiecţi născuţi între 1924-1993 şi care în 1971 mai trăiau în Finlanda. Cercetările au identificat 114 cazuri de schizofrenie sau tulburări schizoafective. Femeile cu un index al masei corporale de 30 sau mai mic au avut un risc crescut de a avea copii care au dezvoltat schizofrenie, se relatează într-un raport din ianuarie apărut în *Archives of General Psychiatry.* Riscul de schizofrenie nu a fost asociat cu circumferinţa craniană sau durata gestaţiei. Totuşi, greutatea şi talia mică la naştere precum şi masa placentei au fost asociate cu un risc crescut de schizofrenie. Cel mai mare risc de schizofrenie a fost observat la copiii cu talie mică la naştere şi greutate mică între 7 şi 15 ani. Dr. Wahlbeck a afirmat că studiile făcute au confirmat rolul factorilor ereditari şi de mediu asupra riscului de schizofrenie dar au arătat pentru prima dată rolul factorului nutriţional la nivel populaţional asupra riscului crescut de schizofrenie. Dr. Wahlbeck a precizat că este esenţial ca mamelor să li se ofere o bună îngrijire antenatală şi, de asemenea, nou născuţii să beneficieze de supraveghere medicală precoce şi asigurarea unei nutriţii corecte. (Whalbeck K, et al, Fetal undernutrition linked to lifetime risc of schiophrenia, *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58, 48-52)

Mihaela Munteanu

ROLUL INFECŢIILOR DIN MICA COPILĂRIE ÎN APARIŢIA ASTMULUI BRONŞIC

Studiul de faţă împrumută *ipoteza igienei* propusă în 1989 şi descoperirile altor cercetători care au arătat un risc scăzut de atopie la copiii expuşi la o încărcătură infecţioasă variată. În plus, studiul ajută la clarificarea conflictului care există în prezent cu privire la rolul infecţiilor din mica copilărie în dezvoltarea astmului bronşic ulterior.

Dr. Wahn de la Universitatea Humbold din Berlin şi echipa sa au analizat asocierea dintre prezenţa infecţiilor la vârste mici şi apariţia astmului realizând un studiu longitudinal de 7 ani pe un lot de 1314 copii urmăriţi de la naştere. Au utilizat un chestionar pentru părinţi pentru a stabili dacă au existat infecţii precoce şi simptome respiratorii. Terenul atopic a fost evaluat prin determinarea concentraţiei IgE la diferiţi alergeni. Testul la histamină a fost folosit la vârsta de 7 ani pentru a testa hiperreactivitatea bronşică. Autorii au arătat că acei copii la care au fost prezente două sau mai multe episoade de infecţii ale căilor respiratorii superioare până la un an, a fost mai puţin probabil diagnosticul de astm bronşic sau de weezing până la 7 ani, precum şi mai puţin probabil de a fi atopici până la 5 ani, comparativ cu copiii care au avut mai puţin de două episoade de infecţii de căi respiratorii superioare până la un an. De asemenea, prezenţa infecţiei cu virus herpetic până la 3 ani pare a avea un rol protectiv împotriva astmului. În contrast, infecţiile de căi aeriene joase, repetate, în primii trei ani de viaţă, au fost direct asociate cu weezing după vârsta de 7 ani. Autorii concluzionează că datele curente susţin ipoteza că infecţiile precoce pot stimula sistemul imun imatur pentru fenotipul Th 1, prin acesta reducând riscul de atopie şi astm bronşic. (Wahn U,Role of early childhood infection in development of asthma clarified, *BMJ*, 2001,322,390-395).

Mihaela Munteanu

DETECTAREA PRODUCERII DE BETA-LACTAMAZE CU SPECTRU EXTINS LA TULPINI DE *ENTEROBACTERIACEAE*

Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Daniela Bosnea, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Microbiologie

DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES PRODUCTION IN *ENTEROBACTERIACEAE* STRAINS (Abstract): Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) cause resistance to ceftazidime, ceftriaxone, cefotaxime and other cephalosporins. The ESBL enzymes are most often derivatives of beta-lactamases from the TEM or SHV group.The aim of our work was to study ESBL production by 35 ceftazidime-resistant strains. We selected these strains among 335 *Enterobacteriaceae*, isolated in Eastern Romania from healthy carriers and patients, between january-june 1999. To identify the studied strains we used API 20E and API 32E. The ESBL production was established by using both double disk synergy test (DDT) and EXPERT computer program of miniAPI (Bio Merieux). We revealed ESBL production in 26 strains when EXPERT program was used and only 23 when DDT was used. Our results suggest that miniAPI is a better method to study ESBL production than DDT. **Key words:** EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASES

INTRODUCERE

Beta-lactamazele cu spectru extins (ESBL) reprezintă un grup major de beta-lactamaze mediate plasmidic, rezultate prin mutaţii punctiforme în secvenţa aminoacizilor din structura enzimelor TEM-1, TEM-2 şi SHV-1. Genele care codifică ESBL sunt *linkate* cu alte gene de rezistenţa, încât aceste mutante şi clonele pe care le generează au rezistenţă multiplă (1). Cel mai notabil caracter al ESBL, care le diferenţiază de TEM-1, TEM-2 şi SHV parentale este capacitatea lor de a ataca cefalosporinele cu spectru extins şi monobactamele, precum şi cefalosporinele cu spectru îngust şi penicilinele active pe bacili Gram negativ (2). Ceftazidimul şi aztreonamul sunt cele mai vulnerabile, în timp ce imipenemul şi cefamicinele (cefoxitin, cefotetan) sunt stabile la acţiunea ESBL. Acest spectru de activitate al ESBL este reflectat de comportarea în antibiogramă a tulpinilor producătoare, dar fiecare enzimă variază în nivelul de rezistenţă pe care il conferă faţă de diferiţi compuşi (5). Modalităţile de detectare în laborator a izolatelor care produc ESBL includ monitorizarea rezultatelor antibiogramei (urmărirea tulpinilor cu sensibilitate scăzută la cefalosporinele cu spectru extins) şi variante ale testului de sinergie dublu disc (DDT) (3).

Scopul acestui studiu a fost de a compara posibilitatea detectării ESBL prin testul DDT *versus* evidenţierea producerii de ESBL prin sistemul miniAPI, utilizând programul EXPERT de analiză a rezultatelor antibiogramei prin metoda concentraţiilor critice.

MATERIAL ŞI METODE

Tulpini bacteriene: Am studiat 35 de tulpini posibil producătoare de ESBL, selectate dintr-un lot de 335 de tulpini de *Enterobacteriaceae,* izolate din urină şi materii fecale, colectate în perioada ianuarie 1999 - iunie 1999 de la pacienţi şi purtători sănatoşi (tabelul I).

TABELUL I
Sursa şi numărul tulpinilor studiate

Specia	Tulpini producătoare de ESBL	Sursa tulpinilor		
		1*	2**	3***
Escherichia coli	15	3	-	12
Klebsiella spp.	7	-	3	4
Enterobacter spp.	3	1	-	2
Salmonella typhi	4	-	-	4
Shigella spp.	3	-	-	3
Morganella morganii	1	1	-	-
Proteus spp.	2	-	-	2
TOTAL	35	5	3	27

* = Spitalul Judeţean „Sf. Andrei" Galaţi
** = Spitalul Clinic Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi
*** = Institutul de Sănătate Publică Iaşi

Tulpinile cuprinse în studiu au fost identificate preliminar prin triaj biochimic (testul oxidazei, reacţiile în mediile TSI şi MILF produse de Institutul Cantacuzino, Bucureşti) iar definitiv, cu ajutorul galeriilor API 20E şi API 32E (Bio-Mérieux).

Producerea de ESBL am depistat-o prin triajul cu ceftazidim recomandat de standardele NCCLS, 1999 (7). Controlul de calitate al testelor de triaj pentru producerea de ESBL l-am asigurat prin tulpina *Escherichia coli* ATCC 25922.

Agenţii antimicrobieni utilizaţi : discuri BBL cu ceftazidim (CAZ), 30μg, cefotaxim (CTX), 30μg, ceftriaxona (CRO), 30μg, aztreonam (ATM), 30μg şi amoxicilină-acid clavulanic (AMC, amoxicilină 20 μg şi acid clavulanic 10μg).

Mediul de cultură : agar Mueller-Hinton (Oxoid).

Testarea producerii de ESBL am studiat-o prin doua metode :

1) **Testul de sinergie dublu-disc (DDT)**, descris de Jarlier (3) şi bazat pe sinergia dintre inhibitorii de beta-lactamaza şi CTX, CAZ, CRO sau ATM. Discurile de CAZ, CTX, CRO şi ATM le-am plasat în jurul discului de AMC la 30 mm distanţă (centru la centru).
2) **Efectuarea antibiogramei la aparatul miniAPI (Bio-Mérieux),prin galeriile Rapid ATB E şi programul EXPERT de interpretare a rezultatelor obţinute.** Volumul constant din mediul de cultură al sistemului l-am inoculat cu 50 μl suspensie standardizată a bacteriilor testate, în vârstă de 18 ore, apoi am repartizat câte 135 μl în fiecare cupulă a galeriei. După incubare 4-5 ore, la 37 °C, aparatul a citit spectrofotometric galeriile şi a calculat indicele de creştere, pe care l-a comparat cu indicii existenţi în memorie şi, în final, a clasificat bacteria ca sensibilă, intermediară sau rezistentă.

Programul EXPERT al aparatului a detectat tulpinile producătoare de ESBL.

REZULTATE

Prin DDT, cu microcomprimatele plasate la 30 mm distanţă am depistat 12 (34,2%) tulpini pozitive pentru producerea de ESBL (fig. 1) şi 23 negative.

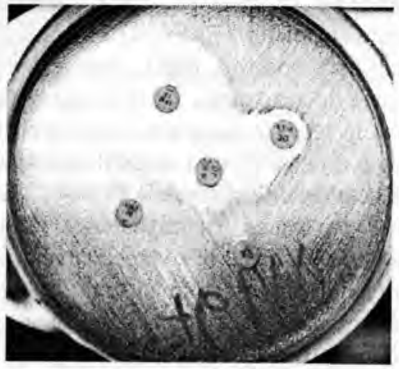


Fig. 1. Testul DDT pentru tulpina *Escherichia coli* 76. Observaţi sinergia dintre discurile de ATM, CRO şi AMC plasate la 30mm distanţă.

Reducând distanţa la 20 mm, dintre cele 23 de tulpini negative la prima testare, 10 s-au dovedit a fi fals negative (fig. 2A şi 2B).

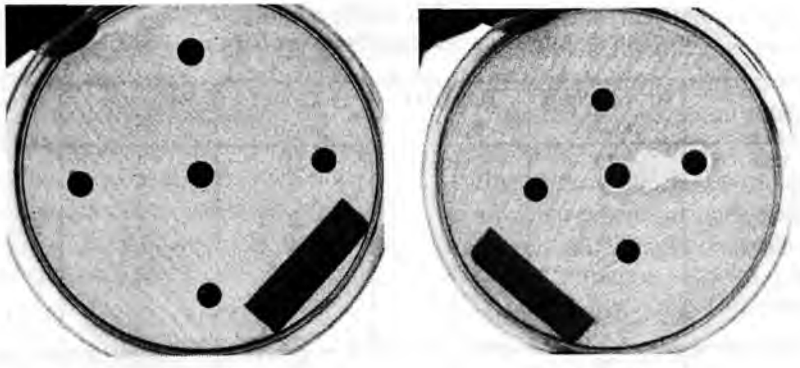
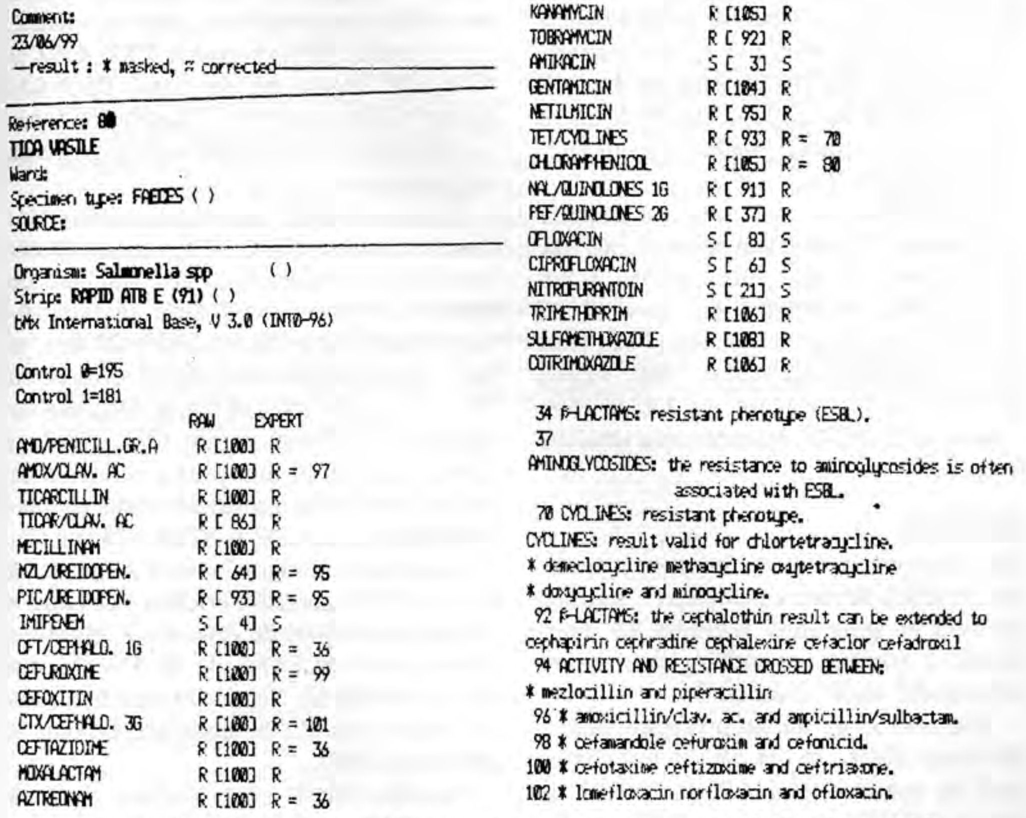


Fig. 2A **Fig. 2B**

Fig. 2. Testul DDT pentru *Salmonella typhi* 8. Observaţi sinergia dintre discurile de ATM şi AMC plasate la 20 mm distanţa (2A), în timp ce prin plasarea microcomprimatelor la 30 mm distanţa riscăm rezultate fals negative (2B).



```
Comment:
23/06/99
—result : * masked, ~ corrected

Reference: 80
TIDA VASILE
Ward:
Specimen type: FAECES ( )
SOURCE:

Organism: Salmonella spp        ( )
Strip: RAPID ATB E (91) ( )
bMx International Base, V 3.0 (INT0-96)

Control 0=195
Control 1=181
                     RAW     EXPERT
AMO/PENICILL.GR.A    R [100]  R
AMOX/CLAV. AC        R [100]  R =  97
TICARCILLIN          R [100]  R
TICAR/CLAV. AC       R [ 86]  R
MECILLINAM           R [100]  R
MZL/UREIDOPEN.       R [ 64]  R =  95
PIC/UREIDOFEN.       R [ 93]  R =  95
IMIFENEM             S [  4]  S
CFT/CEPHALO. 1G      R [100]  R =  36
CEFUROXIME           R [100]  R =  99
CEFOXITIN            R [100]  R
CTX/CEPHALO. 3G      R [100]  R = 101
CEFTAZIDIME          R [100]  R =  36
MOXALACTAM           R [100]  R
AZTREONAM            R [100]  R =  36

KANAMYCIN            R [105]  R
TOBRAMYCIN           R [ 92]  R
AMIKACIN             S [  3]  S
GENTAMICIN           R [104]  R
NETILMICIN           R [ 95]  R
TET/CYCLINES         R [ 93]  R =  70
CHLORAMPHENICOL      R [105]  R =  80
NAL/QUINOLONES 1G    R [ 91]  R
PEF/QUINOLONES 2G    R [ 37]  R
OFLOXACIN            S [  8]  S
CIPROFLOXACIN        S [  6]  S
NITROFURANTOIN       S [ 21]  S
TRIMETHOPRIM         R [106]  R
SULFAMETHOXAZOLE     R [108]  R
COTRIMOXAZOLE        R [106]  R

 34 β-LACTAMS: resistant phenotype (ESBL).
 37
AMINOGLYCOSIDES: the resistance to aminoglycosides is often
                 associated with ESBL.
 70 CYCLINES: resistant phenotype.
CYCLINES: result valid for chlortetracycline.
* demeclocycline methacycline oxytetracycline
* doxycycline and minocycline.
 92 β-LACTAMS: the cephalothin result can be extended to
cephapirin cephradine cephalexine cefaclor cefadroxil
 94 ACTIVITY AND RESISTANCE CROSSED BETWEEN:
* mezlocillin and piperacillin
 96 * amoxicillin/clav. ac. and ampicillin/sulbactam.
 98 * cefamandole cefuroxim and cefonicid.
100 * cefotaxime ceftizoxime and ceftriaxone.
102 * lomefloxacin norfloxacin and ofloxacin.
```

Fig. 3. Rezultatele şi interpretarea antibiogramei pentru tulpina *Salmonella typhi* 8 de către aparatul miniAPI.

TABELUL II

Numărul de tulpini cu test pozitiv de producere a ESBL

Specia	Nr. de tulpini studiate	Test DDT pozitiv	EXPERT pozitiv	Fenotip rar	Excluse pe parcurs
Escherichia coli	15	10	13	1	1
Klebsiella spp.	7	3	3	2	2
Enterobacter spp.	3	2	2	1	0
Salmonella typhi	4	4	4	0	0
Shigella spp.	3	2	2	1	0
Morganella morganii	1	0	0	1	0
Proteus spp.	2	2	2	0	0
Total	35	23	26	6	3

La tulpina *Klebsiella pneumoniae* 105, diametrele zonelor de inhibiţie la CTX, CAZ, CRO şi ATM au fost > 22 mm. Aceste diametre mari au fost responsabile de test DDT fals negativ, atunci când microcomprimatele au fost plasate la 30 mm distanţă. Am înregistrat un test pozitiv pentru această tulpină când am plasat discurile la 40 mm distanţă.

Programul EXPERT al aparatului miniAPI a depistat 26 de tulpini producătoare de ESBL (fig. 3), din care doar 23 au avut testul DDT pozitiv (tabelul II).

Nouă tulpini au avut rezultate negative atât în testul DDT cât şi în programul EXPERT de detectare a ESBL. Dintre acestea, 6 tulpini (17,1%), au fost depistate de mini API ca având fenotip rar de rezistenţă sau fiind tulpini multiplu rezistente. Trei tulpini (8,57%), au fost excluse din lot de către programul EXPERT, deoarece erau sensibile la CAZ.

DISCUŢII

Din cele două metode de detectare a producerii de ESBL de către enterobacterii, sistemul miniAPI cu programul EXPERT de interpretare a rezultatelor antibiogramei a fost mai sensibil decât testul DDT.

Din cele 35 de tulpini presupuse producătoare de ESBL, 26 (74,3%) au fost confirmate de aparatul mini API şi doar 23 de tulpini (65,7%) au avut test DDT pozitiv. Doar 12 tulpini (34,2%) au avut test DDT pozitiv când microcomprimatele au fost plasate la 30 mm distanţă. Încă 11 tulpini producătoare de ESBL, au fost detectate prin DDT când distanţa dintre discuri a fost modificată (scăzută la 20 mm, sau crescută la 40 mm). La aceste tulpini, producătoare de ESBL probabil în combinaţie cu o cefalosporinază, nivelul crescut de rezistenţă la CTX, CAZ şi CRO este responsabil de testul DDT fals negativ (datorită reducerii diametrelor zonelor de inhibiţie), ceea ce obligă la apropierea microcomprimatelor.

Prin testul DDL cu micşorarea distanţei dintre microcomprimate la 20 mm am obţinut rezultate asemănătoare cu cele obţinute de Kenneth S.T. şi col. (4). J. Sirot, (6), a modificat distanţa dintre discuri atât la 20 mm, în cazul unei tulpini de *Enterobacter cloacae* cu CMI > 32 µg/ml (deci cu diametre reduse ale zonelor de inhibiţie) pentru CTX, CAZ şi ATM, cât şi la 40 mm pentru o tulpină de *Proteus mirabilis* cu diametrele zonelor de inhibiţie pentru CTX, CAZ şi ATM > 28 mm (7).

Rezultatele obţinute în acest studiu arată că testul DDT, accesibil oricărui laborator, a avut o probabilitate de detectare a tulpinilor producătoare de ESBL de 88,5% (23 din cele 26 de tulpini). Sistemul miniAPI a adus un procent de 11,5% detectare în plus a producerii ESBL.

Analiza relaţiei cost-beneficiu arată că un test DDT costă 36.275 lei, în timp ce o galerie Rapid ATB E, 74790 lei. Pentru cele 35 de tulpini luate în studiu, detectarea ESBL cu miniAPI a costat 2,8 milioane lei, iar testul DDT 2,1 milioane lei (din care 1,3 milioane pentru detecţia rezultatului fals negativ la cele 11 tulpini producătoare de ESBL). Rezultatul fals negativ mai frecvent în testarea difuzimetrică decât în sistemul miniAPI conduce pe o pistă eronată, cu consecinţe pentru decizia terapeutică.

CONCLUZII

1. Utilizarea aparatului mini API are avantajul obţinerii de rezultate rapide şi posibilitatea de a diferenţia fenotipul ESBL de cel rar sau multiplu rezistent.
2. Modificarea (mărirea sau micşorarea), în funcţie de diametrul zonelor de inhibiţie, a distanţei dintre microcomprimate în testul DDT reduce procentul rezultatelor fals negative.
3. Detectarea a 11,5% în plus faţă de DDT a tulpinilor producătoare de ESBL, cu riscul unor cheltuieli suplimentare minime per global (700.000 lei), sugerează utilitatea folosirii în laborator a sistemului miniAPI cu programul EXPERT pentru confirmarea supoziţiei de producere a ESBL de către tulpinile de *Enterobacteriaceae*.

BIBLIOGRAFIE

1. Buiuc D., Determinarea sensibilităţii la medicamente antimicrobiene: teste calitative, in *Microbiologie clinică*, Edit. Didactică şi Pedagogică R.A., Bucureşti, 1998, 470-500.
2. Jacoby G.A., Medeiros A.A., More extended-spectrum beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother*, 35, 1991, 1697-1704.
3. Jarlier V., Nicolas M.-H., Fournier G., Philippon A., Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferrable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence band susceptibility patterns, *Rev Infect Dis*, 10, 1988, 867-878.
4. Kenneth S.T., Sanders C.C., Detection of extended spectrum beta- lactamases in members of family *Enterobacteriaceae*. Comparison of the double-disk and three-dimensional tests, *Antimicrobial Agents Chemother*, 36, 9, 1992, 1877-1882.
5. Livermore D.M., Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev*, 1995, 557-584.
6. Sirot J., Detection of extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases by disk diffusion, *Clinical Microbiol and Infection*, 1996, 2, suppl 1, 35-39.
7. * * * - National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999, Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Tentative standard M2-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova.

NOUTĂŢI

CONTROLUL DIABETULUI LA COPIL ŞI ADOLESCENT PRIN INFUZIE CONTINUĂ SUBCUTANĂ DE INSULINĂ

Un raport din 5 februarie al agenţiei Reuters Health precizează că infuzia subcutană continuă de insulină (CSII) poate îmbunătăţi semnificativ controlul metabolic precum şi să reducă semnificativ apariţia de hipoglicemii responsabile de convulsii, întâlnite frecvent la copiii şi adolescenţii cu diabet zaharat. Acest lucru se obţine fără o creştere semnificativă a indexului masei corporale, după cum arată Dr. Klingensmith şi echipa sa de la University of Colorado Health Sciences Center din Denver. Cercetătorii au analizat siguranţa şi eficacitatea terapiei cu CSII la 56 copii şi adolescenţi cu diabet, cu vârste cuprinse între 7 şi 23 ani. Variatele măsurători ale controlului metabolic au fost evaluate înainte şi după tratament, în medie după 12,2 luni de tratament CSII. Întregul lot a avut o modificare medie semnificativă statistic a Hb A1c, de la 8,5% la 8,3%. Aproape 2/3 din pacienţi au obţinut niveluri ale Hb A1c sub 8,1%. În plus, semnificativ mai mulţi pacienţi au raportat reducerea frecvenţei convulsiilor sau a hipoglicemiei, decât cei care au raportat creşteri ale frecvenţei acestora, pe tot parcursul urmăririi. Pe de altă parte, câţiva pacienţi nu au avut un răspuns favorabil la acest tratament. Aproape 20% dintre copii au avut o creştere a Hb A1c, de la o medie de 7,8% la 8,8%. La 10 din 17 pacienţi cu nivel ridicat de HbA1c de la început, nivelul acesteia a rămas în jurul valorii de 9,0% pe perioada tratamentului. Cercetătorii au condus un alt studiu pentru a vedea dacă pacienţii pediatrici deţin o particularitate ce determină răspunsul slab la terapia CSII dar în acelaşi timp nu cred că nivelul înalt de HbA1c este un factor de contraindicaţie pentru terapia cu CSII. În cele mai multe cazuri, insuficienţa de răspuns la CSII este în relaţie cu lipsa de administrare a bolusurilor de insulină după gustări şi prânzuri. În aceeaşi ediţie a revistei, dr. Klingensmith şi o altă grupă de colegi au arătat că monitorizarea continuă a glucozei subcutane este folosită pentru detectarea hipoglicemiilor asimptomatice la copiii cu diabet tip I şi niveluri joase de HbA1c. (Klingensmith G.J., Continous SC insulin infusion effective in most diabetic-children and teens, *Pediatrics, 2001,107: 222-226; 351-356)*

Mihaela Munteanu

EXTINDEREA PRIN TELEMETRIE A CAPACITĂŢILOR DE MONITORIZARE A PARAMETRILOR VITALI

Prin combinarea unui sistem de telemetrie cu unul de monitorizare la patul bolnavului devine posibilă urmărirea unei game largi de parametri vitali (presiunea arterială neinvazivă, monitorizare ECG, alţi parametri semnificativi), disponibili pe monitor, palmtop sau staţie centrală de monitorizare. Acest nou sistem numit *TeleMon,* este fabricat de firma americană Agilent Technologies (Paolo Alto, california; USA; www.agilent.com), şi prezintă avantajul utilizării simultane a unui sistem adecvat de telemetrie şi a unui echipament convenabil de monitorizare a parametrilor vitali la patul bolnavului. Datele obţinute sunt transmise la o staţie centrală (*Agilent Information Center)*, unde se realizează stocarea şi prelucrarea *on-line* a informaţiilor. Firma Agilent a anunţat introducerea unor facilităţi de telemetrie şi pentru monitoarele portabile de tip M3 şi M4. avantajele acestor dispozitive rezultă din posibilitatea folosirii lor în condiţii în care transmiterea clasică a datelor, prin sisteme de cabluri, este mai puţin practică (de ex. în timpul transportului pacienţilor sau în camere de gardă solicitate). *HospiMedica International*, 2000, 18, 21)

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

INVESTIGAREA PARACLINICĂ A MODIFICĂRILOR ARTICULAŢIEI TEMPORO-MANDIBULARE LA BOLNAVII CU ACROMEGALIE

Cătălina Morăraşu, V. Burlui, C. Olaru, Carelia Boza, Corina Bortă, G. Morăraşu, M. Brînză
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Reabilitare Orală Complexă şi Ergonomie

THE PARACLINIC INVESTIGATION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT CHANGES IN PATIENTS WITH ACROMEGALY (Abstract): The Acromegaly is an endocrinological disease determined by the hipersecretion of STH in a certain period of the body evolution and it causes the hypertrophy of bones in general and of mandible and cranio-facial bones, determining a disorder due to this development of bones, associated with troubles in the activity of muscles and of the phospho-calcium metabolism. This study was made on a group of 33 acromegaly patients. Their temporo-mandibular joint was investigated by ortopantomography, tomography, computer tomography and scintigraphy. All of these exams shows the changes in temporo-mandibular joint due to the cells hiperactivity determined by the hipersecretion of STH. **Key words**: ACROMEGALY, TMJ, TOMOGRAPHY, ORTOPANTOMOGRAPHY.

INTRODUCERE

Hormonii au acţiune de stimulare sau de inhibare a creşterii şi dezvoltării sistemului stomatognat, putându-i modifica programul genetic de creştere şi dezvoltare, în corelare cu sistemul nervos şi sub influenţa condiţiilor mediului extern. Hormonii care influenţează creşterea şi dezvoltarea sistemului stomatognat sunt: hormonii hipofizari, tiroidieni, corticosuprarenalieni, gonadici, epifizari; alţi hormoni au rol în reglarea metabolismului fosfo-calcic, a calcifierii oaselor şi dinţilor, în reglarea activităţii musculare (hormonii tiroidieni, paratiroidieni).

Acromegalia reprezintă boala endocrină determinată de hipersecreţia hormonului somatotrop într-o anumită etapă a evoluţiei organismului, determinând hipertrofie osoasă şi conjunctivă, dezvoltarea exagerată a oaselor viscerocraniului, a mandibulei, concomitent cu diminuarea multiplicării fibroblaştilor din maxilar, apărand modificări morfologice asimetrice, care împreună cu modificarea masei musculare, a tonusului şi contracţiei, datorită modificării metabolismului fosfo-calcic determină apariţia sindromului disfuncţional al sistemului stomatognat.

Examenele paraclinice, în special cele radiologice facilitează evidenţierea şi studierea modificărilor cranio-faciale şi stomatognatice, permiţând stabilirea unei corelaţii cu manifestările clinice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezentul studiu s-a efectuat pe un lot de 33 de pacienţi acromegali (bărbaţi 69,69% şi femei 30,3%) cu vârste cuprinse între 22-62 ani, internaţi în Clinica de Endocrinologie a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi. Examenele radiologice pe care le-am efectuat pentru studierea modificărilor la nivelul sistemului stomatognat sunt: orto-pantomografia, tomografia articulaţiei temporo-mandibulare, tomografia computerizată, scintigrafia.

Menţionăm că fiecare bolnav a fost investigat complet, prelucrarea şi interpretarea investigaţiilor a fost făcută de aceeaşi persoană, rezultatele au fost întotdeauna coroborate cu semnele şi simptomele clinice.

REZULTATE

1. *Ortopantomografia* relevă hipertrofia ramului orizontal mandibular, a mentonului, condililor, ramurilor verticale, deschiderea unghiului Gonion, structura neomogenă a condililor şi asimetria lor (7, 8, 10) (fig. 1).

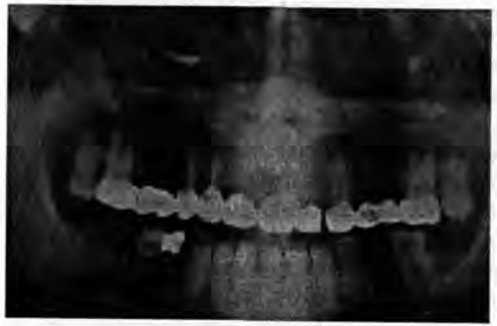


Fig. 1. Ortopantomografia

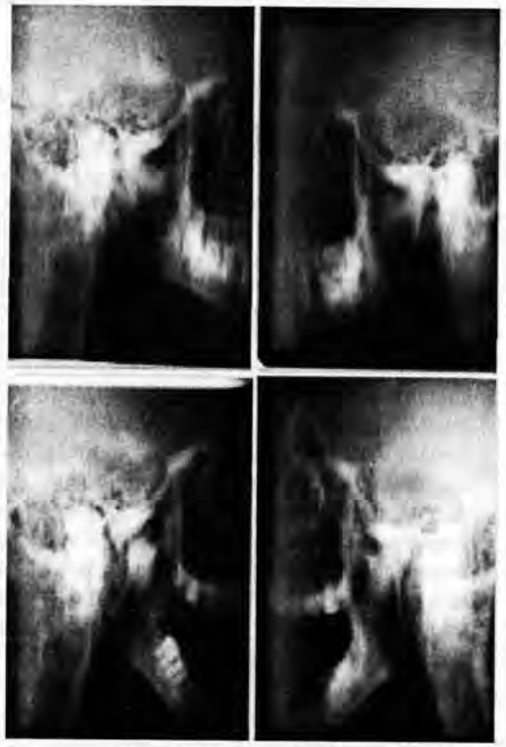


Fig. 2. Tomografia ATM

2. *Tomografia articulaţiei temporo-mandibulare.* Bilanţul morfologic (7, 8): condilul mandibular este mărit de volum, are forme variate (convex rotunjit, cu o cavitate posterioară, formă neregulată), capul şi gâtul sunt basculate anterior. Cavitatea glenoidă este plană, cu pereţi neregulaţi, anfractuoşi, asimetrică pe partea dreaptă faţă de stânga. Panta tuberculului temporal este medie sau ştearsă. Spaţiul articular este pensat în zona anterioară, determinând translaţia anterioară a mandibulei şi creşterea spaţiului articular în zona posterioară (3, 6) (fig.2). Bilanţul Rickets-Burlui (3, 4) evidenţiază faptul că în poziţia gură deschisă, condilul mandibular se află în dreptul vârfului condilului temporal sau îl depăşeşte, subluxaţia având diferite grade. Efectuând măsurătorile, am constatat: asimetria tuturor dimensiunilor pe partea dreaptă faţă de stânga, lărgirea fantei în partea posterioară (diferenţa între A şi P este de 2-5 mm), deplasarea condilului mandibular în deschidere este amplă (P3 variază între 12-25 mm), influenţată de modificarea morfologiei articulaţiei şi de laxitatea ligamentară (9) (fig. 3).

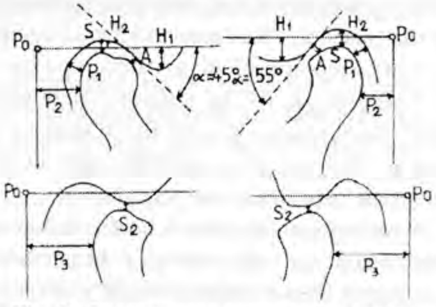


Fig. 3. Interpretarea tomografiei ATM – bilanţul Rickets-Burlui

3. *Tomografia computerizată* relevă îngroşarea marginii bazilare şi ramurilor verticale ale mandibulei, a condililor, a pereţilor cavităţii glenoide care devine plată (5).

Articulaţia temporo-mandibulară suferă modificări artrozice, conturrurile osoase sunt neregulate, cu ciocuri osteofitice. Spaţiul articular este neuniform, dimensiunea condililor mandibulari devine mult mai mare decât dimensiunea cavităţii glenoide, cei doi condili nu se aseamănă. Structura osoasă este neomogenă (fig. 4).

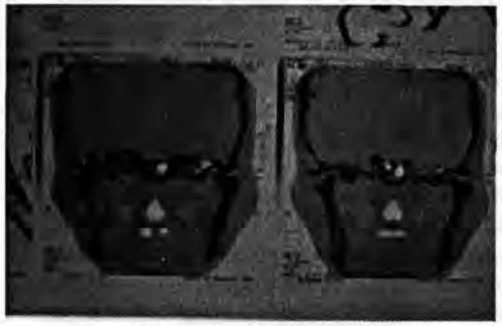


Fig. 4. Tomografia computerizată

4. *Scintigrafia* cu Techneţiu 99 metilen-difosfonat relevă o hiperfixare generalizată şi neomogenă la nivelul scheletului capului (ATM, calotă craniană, mastoide) (1, 2), ceea ce demonstrează desfăşurarea unui proces de remaniere intensă, imaginea fiind de schelet tânăr cu creştere nefinalizată. Procentele de fixare a Techneţiului în cele 2 articulaţii temporo-mandibulare faţă de o zonă adiacentă de os sănătos sunt: 141% pt. ATM dreaptă şi 171% pt. cea stângă.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Examenele paraclinice radiologice evidenţiază modificările morfologice ale elementelor sistemului stomatognat şi în particular ale articulaţiei temporo-mandibulare, modificări morfologice care antrenează tulburări funcţionale ale articulaţiei şi muşchilor manducatori, deci aceste examene radiologice susţin diagnosticul de sindrom disfuncţional al sistemului stomatognat, completând tabloul clinic.

BIBLIOGRAFIE

1. Barkan A.L., Acromegaly - Diagnosis and therapy, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1989, 18, 277-283.
2. Bengtsson B.A., Endocrinology and long term - survival in acromegaly, *Acta Med Scand*, 1988, 223, 327-335.
3. Burlui V., Mihalache C., Chiru Maria, Studiul tomografic şi electromiografic al relaţiei centrice, *Stomatologia*, 1977, 24(4), 283-288.
4. Burlui V., Investigarea paraclinică a articulaţiei temporo-mandibulare, in *Gnatologie*, Ed. Apollonia, Iaşi, 2000, 452-459.
5. Coculescu M., *Endocrinologie clinică*, ed. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 1994.
6. Hampton R.E., Acromegaly and resulting myofacial pain and temporomandibular joint disfunction: review of the literature and report of a case, *Jada*, 1987, 114, 625-630.
7. Kunzler A., Farmand M., Typical changes în the viscerocranium în acromegaly, *J Craniomax Fac Surg*, 1991, 19, 332-340.
8. Lisnievska-Machrovska B., The morphology of the facial skull in patients with active acromegaly based on lateral view teleroentgenograms, *Stomatologia*, 1993, 72 (3), 43-45.
9. Martucci E., Analisi cephalometrica nel paziente acromegalico, *Dent Cadmos*, 1989, 57, 78-85.
10. Ousterhout D.K., Letters to the Editor: Tipical changes în the viscerocranium acromegaly, *J Cranio-Max-Fac Surg*, 1992, 20, 362-371.

NOUTĂŢI

TESUTUL ADIPOS - SURSĂ ŞI RECEPTOR HORMONAL

Ţesutul adipos nu mai e de mult considerat o masă "amorfă", lipsită de activitate evidentă. Bun indicator al bolilor cardio-vasculare, corelat cu rezistenţa la insulină, ţintă a hormonilor sexuali, ţesutul adipos produce modulatori cum ar fi leptina şi TNF-α (tumor necrosis factor-alpha) cu efecte endocrine, autocrine şi paracrine. Creşterea regională a ţesutului adipos depinde în primul rând de metabolismul adipocitelor mature şi este determinată de capacitatea acestora de a acumula şi mobiliza trigliceridele - deci şi de dimensiunea adipocitului. Complexitatea obezităţii şi numărul mare de factori care intervin în patogenia acesteia fac necesare studii complexe care să cuprindă date antropometrice, studii computer tomografice, analiza dimensiunii adipocitelor în difereite zone ale abdomenului şi nivelul seric al unor hormoni şi citochine cum ar fi insulina, leptina, TNF-α, hormonii sexuali şi proteina de legare a acestora (SHBG). Studiul la 84 obezi (art.cit.) a permis identificarea unor diferenţe nu doar ale distribuţiei grăsimii abdominale dar şi ale dimensiunii celulelor grase (mai mici la femeile cu obezitate ginoidă) între bărbaţi şi femei ca şi între dimensiunea celulelor din ţesutul perivisceral şi cel subcutanat (primele semnificativ mai mici). Obezitatea centrală la femei este semnificativ corelată cu o creştere a leptinei, insulinei, TBF-α, testosteron şi androstendion şi o scădere a 17β-estradiol şi DHEA-s, în vreme ce la bărbaţi corelaţia este semnificativă cu insulina (pozitivă) şi cu testosteronul (negativă). Dimensiunea celulelor adipoase se corelează pozitiv cu leptina, insulina, DHEA-s, androstendion şi negativ cu SHBG. Aceste date sugerează că hormonii interacţionează nu doar cu distribuţia dar şi cu dimensiunea celulelor adipoase, interacţiuni care diferă în funcţie de sex şi de diferite zone ale ţesutului adipos abdominal. (Garaulet M, Prez-Lamas F, Fuente T, Zamora S, Tebar FJ, Anthropometric, computed tomography and fat cell data in obese population: relatioship with insulin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, sex hormone-binding globulin and sex hormones, *Eur j Endocrinol*, 2000, 143, 5, 657-666)

Carmen Vulpoi

CELECOXIB (INHIBITOR SELECTIV DE CICLOOXIGENAZĂ) ŞI POLIPOZA ADENOMATOASĂ FAMILIALĂ (PAF)

Aspirina şi antiinflamatoarele nesteroidiene (sulindac) şi-au dovedit eficienţa în diminuarea numărului de polipi la bolnavii cu polipoza familială. Utilizarea acestor medicamente este limitată însă datorită efectelor adverse. Dezvoltarea unei noi clase de medicamente, în principiu a inhibitorilor selectivi Cox2 (celecoxib şi rofecoxib) ar putea fi o nouă speranţă în tratamentul polipozei familiale. Sinicrope şi col. au efectuat un studiu prospectiv, randomizat, pe un lot de 77 de pacienţi încercând să evalueze eficacitatea şi toleranţa tratamentului cu celecoxib la bolnavi cu PAF. Bolnavii au fost împărţiţi în trei grupe: 400 mg x 2/zi; 100 mg x 2/zi şi placebo. După 6 luni de tratament reducerea numărului de polipi a fost de 53%, 31% şi 7% pentru cele 3 grupe. S-a constatat de asemenea şi o diminuare de volum a polipilor. Diareea şi durerile abdominale au fost singurele efecte secundare, iar frecvenţa lor nu a fost proporţională cu doza. (Sinicrope F.A., Lemoine M., Xi L. et al., Reduced expression of ciclooxigenaze 2 proteins in hereditary nonpolyposis colorectal cancers relative to sporadic cancers, *Gastroenterology*, 1999, 117, 350-8)

Corina Mihai

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

MODIFICĂRI LA NIVELUL STRUCTURII GINGIVALE A DINŢILOR PERMANENŢI MAXILARI ÎN URMA CORECTĂRII ANGRENAJELOR INVERSE

Letiţia Pasnicu, Daniela Anistoroaei, Loredana Pristavu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Stomatologie
Disciplina de Ortodonţie

PERIODONTAL TISSUE CHANGES AFTER THE CORRECTION OF REVERSE OVERJET (Abstract): Frecquently, the incisor crossbite is the result of the abnormal retroclination of the anterior teeth of the maxilla. The occlusal trauma due to this condition and crowding can affect the periodontal health of the anterior teeth. We took in our study a sample of children with incisor crossbite who have undergone orthodontic treatment with proclination of the maxillary incisors in order to correct the revers overjet. All subjects were monitored for oral hygiene during the correction of the incisor crossbite. Whe found that the orthodontic movements for the correction of the incisor croossbite produced an increased and transcent periodontal inflamation in the maxillary incisor's area, but with a good oral hygiene, these kind of orthodontic movements seemed to be harmless for the periodontal status of this patients.

Key words: REVERS OVERJET, PERIODONTAL STATUS, ORAL HYGIENE.

INTRODUCERE

Corecţia angrenajului invers, tratament ortodontic uzual, se poate realiza prin terapie fixă, mobilizabilă sau prin combinarea celor două, şi este recomandat pentru a preveni abraziunea anormală a smalţului, fractura dinţilor frontali, apariţia bolii parodontale, cât şi pentru a se obţine o ocluzie normală şi o estetică facială corespunzătoare (3, 5).

De asemenea, este un fapt cunoscut că angrenajele inverse pot fi sursa unei malpoziţii mandibulare habituale, a unui tipar de contracţie musculară nefavorabil, cu rezultate negative asupra creşterii mandibulei şi a articulaţiei temporo-mandibulare.

Relaţia între angrenajul invers şi afectarea statusului parodontal reprezintă un subiect mult discutat de practicieni (1, 6, 7):

- mişcările ortodontice nu afectează parodonţiul;
- ar iniţia prima etapă a parodontopatiilor marginale sau a recesiunii gingivale;
- mişcările ortodontice sunt benefice pentru parodonţiu.

Corecţia angrenajelor inverse poate implica mişcări spre lingual a dinţilor inferiori, mişcări spre vestibular a dinţilor superiori sau ambele (2).

Dacă mişcarea spre lingual a unui dinte în angrenaj invers poate fi benefică pentru înălţimea osoasă şi gingivală, în schimb, mişcarea spre vestibular poate plasa dintele într-o poziţie nefavorabilă, cu insuficient substrat osos şi gingival

MATERIAL ŞI METODĂ

Am efectuat un studiu care descrie modificările la nivelul structurii gingivale a dinţilor frontali maxilari, asupra cărora s-au aplicat forţe de vestibularizare în scopul corectării ortondontice a angrenajelor inverse. Studiul a cuprins un număr de 28 de subiecţi (vârsta medie 12,6 ani - 15 fete, 13 băieţi) cu câte un dinte în angrenaj invers. Dintele în angrenaj invers şi antagonistul său, au fost examinaţi înaintea tratamentului, imediat după corectarea angrenajului invers, la trei luni, şi apoi la şase luni după încheierea tratamentului.

S-a stabilit un program riguros de igienă, care a fost reluat la fiecare întâlnire şi a constat în explicaţii în detaliu cu privire la relaţia dintre placa dentară şi inflamaţia gingivală, controlul plăcii bacteriene cu ajutorul revelatorilor de placă, precum şi exersarea unei tehnici corecte de periaj (4). Pentru evaluare s-au folosit indicii de placă Sillness Loe, indexul gingival (după OMS), adâncimea parodonţiului la sondaj, lăţimea gingiei keratinizate şi lăţimea gingiei ataşate (care a fost calculată scăzând din adâncimea parodonţiului la sondaj, lăţimea gingiei keratinizate).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

După prelucrarea datelor s-au obţinut următoarele rezultate:

- Valoarea indicelui de placă la nivelul dintelui în angrenaj invers a scăzut progresiv de la prima la ultima examinare. Pentru dintele antagonist, cel mai mare indice de placă s-a obţinut imediat după corectarea angrenajului invers. Diferenţele indicilor de placă obţinute la nivelul dinţilor antagonişti şi a celor în angrenaj invers au fost nesemnificative (tabel I)

TABELUL I

Indexul de placă la dintele în angrenaj invers şi la antagonistul său, după corectarea angrenajului invers

Examinare	Dinte în angrenaj invers	Dinte antagonist
A	0,46	0,25
B	0,31	0,33
C	0,31	0,28
D	0,25	0,19

A - înainte de începerea tratamentului; B - imediat după corectarea angrenajului invers; C - la trei luni după corectarea angrenajului invers; D - la şase luni după corectarea angrenajului invers.

- În urma măsurării indexului gingival la dintele în angrenaj invers şi la antagonistul său la cele patru examinări, valorile cele mai mari au fost găsite după corectarea angrenajului invers. Diferenţele între indexul gingival la dintele antagonist şi dintele în angrenaj invers după cele patru examinări au fost nesemnificative (tabel II).

TABELUL II

Indexul gingival al dintelui în angrenaj invers şi al antagonistului său

Examinare	Dinte în angrenaj invers	Dinte antagonist
A	0,34	0.28
B	0,67	0,57
C	0,47	0,45
D	0,38	0,44

A - înainte de începerea tratamentului; B - imediat după corectarea angrenajului invers; C - la trei luni după corectarea angrenajului invers; D - la şase luni după corectarea angrenajului invers.

- Adâncimea parodonţiului la ambii dinţi a crescut în timpul tratamentului ortodontic şi a scăzut progresiv după acesta. Diferenţele între valorile adâncimii parodonţiului la dinţii antagonişti şi cei în angrenaj invers au fost semnificative (tabel III).

TABELUL III

Adâncimea la sondare al parodonţiului dintelui în angrenaj invers şi al antagonistului său

Examinare	Dinte în angrenaj invers	Dinte antagonist
A	2,38	2,13
B	2,64	2,28
C	2,57	2,20
D	2,47	2,09

A - înainte de începerea tratamentului; B - imediat după corectarea angrenajului invers; C - la trei luni după corectarea angrenajului invers; D - la şase luni după corectarea angrenajului invers.

- Lăţimea gingiei keratinizate a scăzut progresiv de la prima la ultima examinare la ambii dinţi. Diferenţele valorilor lăţimilor gingiei keratinizate la nivelul dinţilor antagonişti şi cei în angrenaj invers au fost semnificative (tabel IV).

TABELUL IV

Lăţimea gingiei keratinizate la dintele în angrenaj invers şi la antagonistul său

Examinare	Dinte în angrenaj invers	Dinte antagonist
A	7,36	5,64
B	6,86	5,38
C	6,68	5,29
D	6,21	5,18

A - înainte de începerea tratamentului; B - imediat după corectarea angrenajului invers; C - la trei luni după corectarea angrenajului invers; D - la şase luni după corectarea angrenajului invers.

- Lăţimea gingiei ataşate a scăzut progresiv de la prima la ultima examinare pentru dintele aflat în angrenaj invers, iar pentru dintele antagonist a scăzut doar între prima şi a doua examinare. Valorile diferenţelor lăţimilor gingiei ataşate pentru dintele antagonist şi dintele în angrenaj invers sunt semnaficative (tabel V).

TABELUL V

Lăţimea gingiei ataşate la dintele în angrenaj invers şi la antagonistul său

Examinare	Dinte în angrenaj invers	Dinte antagonist
A	5,10	3,58
B	4,22	3,09
C	4,11	3,08
D	3,75	3,09

A - înainte de începerea tratamentului; B - imediat după corectarea angrenajului invers; C - la trei luni după corectarea angrenajului invers; D - la şase luni după corectarea angrenajului invers.

Au fost descrişi mai mulţi factori care contribuie la erupţia ectopică şi producerea angrenajelor inverse: retenţia dinţilor temporari care conduce la devierea drumului normal de erupţie a dinţilor permanenţi, erupţia întârziată a dinţilor permanenţi, traumatismele directe ale dinţilor temporari care conduc la deplasarea mugurilor dinţilor permanenţi, înghesuirea anterioară, tiparul anormal de erupţie congenital, prezenţa de dinţi supranumerari sau odontoame.

În cazul erupţiei ectopice a unui dinte permanent poate rezulta o dimensiune mucogingivală anormală şi de aici apare necesitatea tratamentului ortodontic. Deoarece tratamentul ortodontic este benefic pentru ţesuturile gingivale sau poate avea efecte negative temporare sau permanete asupra parodonţiului, trebuie să se ţină seama de relaţia între igiena orală, mişcarea ortodontică, poziţia dintelui, lăţimea gingiei şi a osului alveolar (4).

Înainte de aplicarea aparatului, la nivelul dintelui în angrenaj invers, s-au găsit valori crescute ale indicelui de placă şi ale indicelui gingival, dar nu semnificative, faţă de valorile găsite la control. Indicele de placă s-a redus progresiv de la prima la ultima examinare la nivelul dinţilor în angrenaj invers, la aceasta contribuind o igienă meticuloasă, deplasarea ortodontică a dinţilor în angrenaj invers şi îndepărtarea aparatului ortodontic.

Calea de erupţie şi poziţia vestibulo-orală a dinţilor poate influenţa grosimea gingiei şi a osului alveolar. Acestea sunt susţinute de diferenţele semnificative care au fost găsite la sondaj între dinţii în angrenaj invers şi antagonişti pentru gingia keratinizată şi gingia ataşată. Din acest punct de vedere, tratamentul ortodontic care mişcă un dinte în poziţie vestibulară, îl poate conduce într-o poziţie mai puţin favorabilă, în care înălţimea gingivală şi alveolară sunt reduse.

În timpul studiului, lăţimea gingiei ataşate la nivelul dintelui în angrenaj invers s-a redus semnificativ, dar ea păstrează o valoare mai mare de 3 mm.

Studiile anterioare au arătat că erupţia dinţilor permanenţi este concomitentă cu o reducere a adâncimii şi a lăţimii gingiei ataşate, în timp ce modificările gingiei keratinizate nu sunt semnificative. Modificările obţinute la nivelul dinţilor antagonişti s-au produs la prima şi la a doua examinare, iar la nivelul dinţilor în angrenaj invers continuă progresiv de la prima la ultima examinare. Rezultatele obţinute ne arată că modificările gingiei ataşate la nivelul dinţilor în angrenaj invers se datoresc atât dezvoltării normale a dentiţiei cât şi tratamentului ortodontic.

CONCLUZII

Studiul demonstrează că mişcarea ortodontică de vestibularizare a dinţilor frontali maxilari aflaţi în angrenaj invers duce la o creştere tranzitorie, în timpul tratamentului ortodontic, a inflamaţiei gingivale şi a adâncimii parodontale la sondare şi la o descreştere semnificativă a lăţimii gingiei keratenizate, dar neobservabile clinic.

Deci, sub un program de igienă riguros realizat, corectarea angrenajelor inverse este inofensivă pentru parodonţiu.

BIBLIOGRAFIE

1. Middleton J., Jones M., Wilson A., The role of periodontal ligament in bone modelling: The initial development of a time dependent finite element model, *Am J Orth D O*, 1996, 109, 2, 155-161.
2. Proffit W.R., *Contemporary Ortodontics*, C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, London, 1986.
3. Stanciu D., Dorobăţ Valentina, *Ortodonţie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1991.
4. Vataman R., *Parodontologie*, Lit. UMF Iaşi, 1992.
5. Wehrbein H., Fuhrmann R., Diedrich P., Human histologic tissue response after long - term orthodontic tooth movements, *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1995, 108, 2, 107-113.
6. Wehrbein H., Bauer W., Diedrich P., Gingival invagination area after space closure: A histologic study, *Am J Orthod D O*, 1995, 108, 6, 593-598.
7. Yosefian J., Firouzian F., Shanfeld J., A new experimental model for studying the response of periodontal ligament cells to hydrostatic pressure, *Am J Orthod D O*, 1995, 108, 4, 402-409.

NOUTATE

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI ŞI MENOPAUZA

Studiul îşi propune evaluarea relaţiei dintre menopauză şi diferiţi factori de risc din boala coronariană cronică într-un amplu lot de femei (1684 cazuri) din Franţa, cu vârsta cuprinsă între 45 şi 65 de ani. Toate pacientele au completat un chestionar bazat exclusiv pe identificarea factorilor de risc cardiovascular familiali şi personali. Probele biologice au evaluat profilul lipidic şi glucidic. Rezultatele studiului indică faptul că menopauza se asociază cu o creştere a prevalenţei hipertensiunii arteriale (HTA) şi a hipercolesterolemiei, indiferent de vârstă. În absenţa tratamentului hipolipemiant, se remarcă o creştere importantă a factorilor proaterogeni: colesterolul total, LDL şi VLDL-colesterol, trigliceride şi apolipoproteina B şi o scădere a factorilor "protectori": HDL-colesterolul. Femeile aflate în perioada perimenopauzală nu înregistrau nici una din aceste modificări, deci aveau risc mult scăzut pentru boala coronariană cronică. Tremollieres FA. Pouilles JM. Cauneille C. Ribot C. Atherosclerosis. 142(2):415-23, 1999 Feb.

I.D. Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

UNELE ASPECTE PRIVIND COROZIUNEA ELECTROCHIMICĂ A ALIAJULUI DENTAR GAUDENT-S

Norina Forna*, V. Burlui***, N. Aelenei*, Gh. Nemţoi**, Anca Indrei***, Delia Aelenei*, Silvia Mârţu******

*Universitatea Tehnică „Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea de Chimie Industrială, Catedra de Chimie-fizică
**Universitatea „Al.I. Cuza" Iaşi
Facultatea de Chimie, Catedra de Chimie-fizică
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
***Clinica de Protetică Dentară
**** Clinica de Odontologie şi Parodontologie

SOME ASPECTS CONCERNING THE ELECTROCHEMICAL CORROSION OF THE GAUDENT-S DENTAL ALLOY (Abstract): The potentiodynamic polarization methods have been employed to evaluate the corrosion resistance of the Gaudent-S dental alloy in a slighty acid artificial saliva (Fusayama's saliva; pH = 6.18), a slighty alkaline artificial saliva (Rondelli's saliva; pH = 7.75) and in an acide saline solution (NaCl/lactic acid; pH = 2.64). The results were compared with those obtained for copper and aluminium - the principal components of the studied alloy. In Fusayama's artificial saliva both the copper and Gaudent alloy exhibit close identic cyclic voltammograms, typical for pitting corrosion; the pitting potentials being 1550 mV (SCE) for Gaudent-S and 1350 mV (SCE) for copper, while the repassivation potential is 700 mV (SCE), the same for the two analysed metals. In the Rondelli's artificial saliva and in acidic saline solution the passivation domain is considerable reduced; the corrosion potential and the repassivation potential coincides. In the saline acid solution the current densities are two times higher than those obtained in the other two solutions. In the aluminium case it can be noticed that the passivation domain is very reduced, no cathodic peak is observed and much more current densities are registered in the positive potential domain.

Key words: GAUDENT-S ALLOY, CYCLYC VOLTAMMETRY, PITTING CORROSION, COPPER, ALUMINIUM.

INTRODUCERE

În domeniul materialelor dentare utilizate pentru realizarea aparatelor gnatoprotetice în ultimii 20 de ani se remarcă o diversificare în două direcţii principale: realizarea de materiale cu proprietăţi net superioare, atât din punctul de vedere al biocompatibilităţii cât şi al aspectului fizionomic - dar cu preţuri ridicate (sisteme integral ceramice sau de tip Ceromer) şi realizarea de aliaje metalice inferioare (alame şi bronzuri) dar cu preţuri foarte mici (3). Aliajul Gaudent, brevetat în 1978 şi îmbunătăţit ulterior în privinţa compoziţiei, a intrat în practica curentă de confecţionare a aparatelor gnatoprotetice în urmă cu aproximativ 15 ani sub denumirea de Gaudent-S. În multe ţări, în special în Europa, dar şi într-o serie de clinici protetice din România (Bucureşti, Iaşi, Timişoara) aliajele pe bază de cupru sunt considerate a fi incompatibile cu calităţile impuse unor biomateriale de uz protetic, fiind prezentate ca materiale de risc citotoxic sau alergic şi rezistenţă scăzută la coroziune, situându-le la limita inferioară a acceptabilităţii. După aproape două decenii de utilizare *in vivo* s-a impus necesitatea unor studii mai atente asupra comportării şi proprietăţilor acestor materiale, în privinţa compoziţiei, citotoxicităţii, coroziunii (5, 10, 11, 14).

Pe lângă alte metode de studiu, metodele electrochimice, în diverse variante, ocupă un loc important în caracterizarea aliajelor dentare în raport cu capacitatea de coroziune.

În lucrarea de faţă metoda electrochimică este utilizată pentru caracterizarea aliajului dentar Gaudent S în medii corozive artificiale, comparativ cu coroziunea cuprului şi aluminiului - componentele de bază ale aliajului.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a utilizat o probă de Gaudent S, comercială. Materialul pentru electrod a fost prelucrat sub formă cilindrică prin topire la flacăra butan/oxigen şi turnare centrifugală, cu o centrifugă orizontală manuală. Compoziţia materialului nu a fost determinată experimental, în literatură semnalându-se deja astfel de date, obţinute prin metode diferite. In Tabelul I este prezentată compoziţia aliajului Gaudent-S determinată cu microsonda electronică (2) (citate în ref. 14) şi prin spectrofotometrie de emisie atomică cu plasmă cuplată inductiv (11).

TABELUL I
Compoziţia aliajului Gaudent-S, în procent greutate

REF.	Cu %	Al %	Ni %	Fe %	Mn %
(6)	82,0	9,97	4,35	1.32	2.04
(5)	76,0	9,60	7,90	2,5	1,5

Aliajul mai conţine în cantităţi foarte mici, de ordinul zecilor de miligrame pe kg, zinc, argint, cobalt, crom şi cadmiu. Diferenţa dintre rezultate nu trebuie să surprindă din mai multe motive cum ar fi : diferenţa de compoziţie a şarjelor industriale, modificări care pot apărea în procesul de prelucrare şi metoda de determinare ; spectrofotometria de emisie atomică cu plasmă fiind deosebit de sensibilă. Pe de altă parte , din punctul de vedere al comportării la coroziune, micile diferenţe ale proporţiilor dintre componenţii aliajului nu pot influenţa decisiv forma curbelor şi concluziile măsurătorilor.

Pentru determinările experimentale s-a utilizat Sistemul Electrochimic VoltaLab 32 (Radiometer, Copenhaga), compus dintr-un potenţiostat (tip DEA 332), un analizor electrochimic digital (tip DEA-I) şi o interfaţă electrochimică (tip IMT 102), folosindu-se o celulă de măsură cu trei electrozi, de construcţie proprie. Electrozii de măsură (probele) au fost realizaţi sub formă de suprafaţă circulară plană şi s-au obţinut prin încastrarea probelor cilindrice în răşină epoxidică (reticulată pe electrod). Tija de contact şi prindere a electrodului a fost înfiletată în cilindrul probei înainte de introducerea în răşină. Suprafaţa plană supusă coroziunii şi măsurătorilor a fost prelucrată prin strunjire şi polizare succesivă cu hârtie abrazivă C-Si de 400, 600 şi 1200 mesh.

Contraelectrodul (electrodul auxiliar) a fost realizat din folie de platină cu suprafaţa de 160 mm^2, fixată în suport din sticlă. Ca electrod de referinţă s-a utilizat electrodul saturat de calomel (ESC).

Drept medii de coroziune s-au utilizat două tipuri de salivă artificială folosite în mod obişnuit pentru studiile de coroziune : o soluţie slab acidă - SALIVA 1 (soluţia Fusayama (6) modificată de Mayer (9) - citată în ref. 12, o soluţie slab bazică) - SALIVA 2 (soluţia Rondelli) (13) şi o soluţie salină acidă obţinută prin amestecarea unei soluţii 0,1 M acid lactic cu o soluţie 0,1 M NaCl în proporţii volumetrice egale (7), citată în 4, pH = 2,64. PH-ul soluţiilor s-a determinat experimental cu un pH-metru de tip OP-208/1 (MOM Budapesta).

Soluţiile au fost preparate cu apă bidistilată din reactivi chimici puri şi păstrate în vase din polipropilena de înaltă presiune, bine închise.

Înaintea fiecărei determinări electrodul de lucru a fost degresat în acetonă şi alcool etilic, spălat sub jet de apă şi apoi spălat de mai multe ori cu apă bidistilată. Soluţiile, cu electrozii montaţi în celulă au fost dezaerate prin barbotare de azot, timp de cel puţin 10 minute, cu un debit de 50 cm^3/min.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele experimentale prezentate urmăresc în principal evidenţierea sensibilităţii la coroziune a aliajului Gaudent-S în diverse medii şi identificarea tipului de coroziune, comparativ cu cuprul şi aluminiul.

În Fig. 1 sunt prezentate curbele potenţiodinamice pentru Gaudent-S şi cupru în salivă artificială 1, obţinute prin baleierea potenţialului în sens anodic şi apoi în sens catodic.

Ambele curbe sunt tipice pentru coroziunea prin puncte (pitting corrosion). Printre alte criterii, sensibilitatea unui metal sau aliaj la coroziunea prin puncte poate fi apreciată prin valoarea *potenţialului critic de străpungere metal/soluţie* (E_C), sub care străpungerea stratului protector nu se mai produce. În cazul de faţă aliajul pare mai rezistent la coroziune decât cuprul electrolitic. În schimb *potenţialul de repasivare* (E_{RP}) are aceeaşi valoare pentru ambele metale. Astfel : E_C(Gaudent-S) = 1550 mV, E_C(Cupru) = 1350 mV şi E_{RP} = 700 mV. Forma buclelor histerezis, caracteristice pentru acest tip de coroziune, este aceeaşi atât pentru Gaudent cât şi pentru Cupru. Apariţia punctelor de coroziune ar putea fi asociată cu formarea pe suprafaţa electrozilor a unor tubercule de hidroxicarbonat de cupru, $Cu(OH)_2.CuCO_3$, favorizată de prezenţa ionilor Ca^{2+} în acest tip de salivă artificială şi de dizolvarea CO_2 din aer în soluţie (1, 8).

Curbele de polarizare catodică (curbele de întoarcere) prezintă un minim pronunţat la potenţialul de -330 mV pentru Gaudent şi

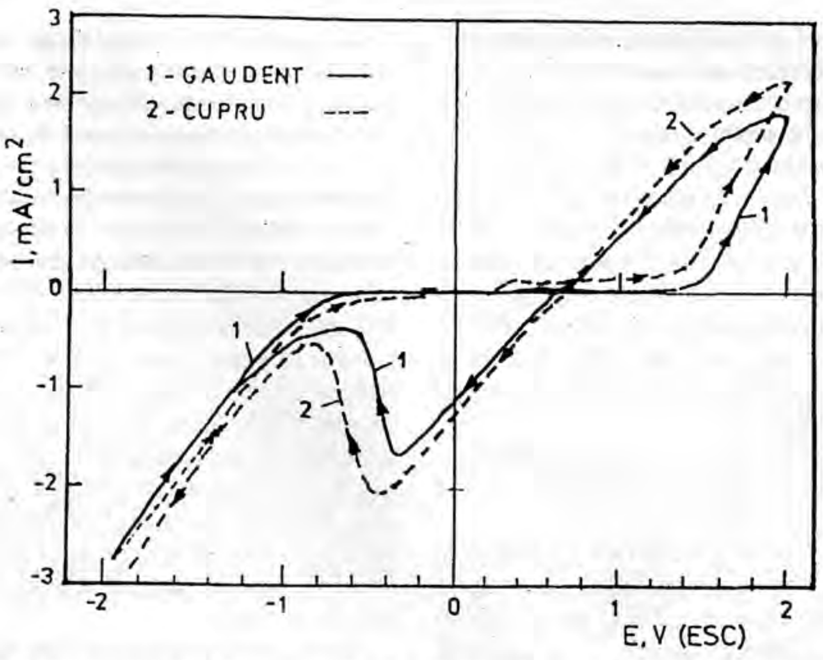


Fig. 1. Voltamogramele ciclice pentru Gaudent-S (1) şi Cupru electrolitic (2), în SALIVA 1, la 25 °C. Viteza de baleiere : dE/dt = 50 mV/s ; Timp de rezoluţie : t_r = 0,8 s

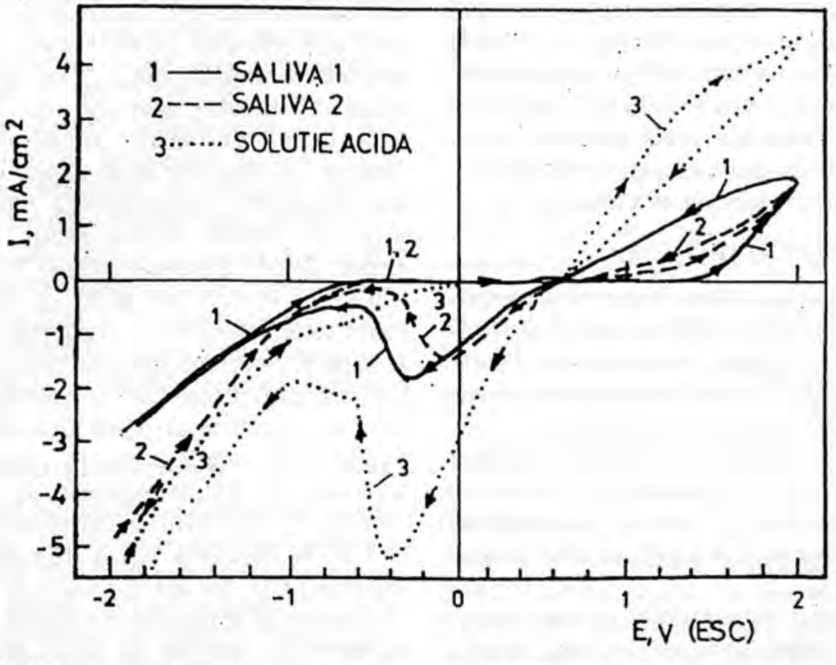


Fig. 2. Voltamogramele ciclice pentru Gaudent-S în SALIVA 1 (curba 1), SALIVA 2 (curba 2) şi soluţie salină acidă, la 25 °C. Viteza de baleiere : dE/dt = 50 mV/s ; t_r = 0,8 s.

la -450 mV pentru Cupru, evidenţiind procese de reducere similare. Diferenţa relativ mare dintre potenţialul critic de germinare a punctelor de străpungere (E_c) şi potenţialul de repasivare (E_{RP}), $E_C - E_{RP}$ = 850 mV, respectiv 660 mV, poate fi atribuită unei viteze de dizolvare mici a produselor de coroziune şi/sau a unei viteze de difuzie reduse a acestora din zonele corodate, ceea ce face ca refacerea stratului protector să fie mai lentă. Intervalul ($E_C - E_{RP}$) în care se produc aceste procese este un domeniu de pasivare imperfectă.

În Fig. 2. sunt prezentate voltamogramele ciclice pentru Gaudent-S în diferite medii de coroziune.

Analiza acestor curbe indică faptul că în SALIVA 2 şi în soluţia salină acidă mecanismul coroziunii este diferit de cel întâlnit în cazul soluţiei Fusayama. În aceste medii intervalul de pasivare este mult mai redus, procesul de coroziune începând de la 650-700 mV faţă de 1550 mV în cazul analizei efectuate în SALIVA 1, datorită absenţei intervalului pasivării imperfecte. Fenomenul histerezis este prezent şi în aceste medii de coroziune dar este mai puţin pronunţat ; în cazul salivei 2 se poate admite chiar reversibilitatea procesului coroziune/pasivare. În aceste soluţii potenţialul de coroziune şi potenţialul de repasivare au aceeaşi valoare : $E_c = E_{RP}$ = 700 mV. Aceasta poate fi o consecinţă a faptului că agentul agresiv în aceste cazuri este, în principal, ionul Cl^- iar produşii de coroziune sunt foarte solubili şi se îndepărtează uşor de pe suprafaţa aliajului. Soluţia salină NaCl/acid lactic este cea mai corozivă, densitatea de curent fiind de peste două ori mai mare decât în cazul celor două tipuri de salivă, probabil factorul determinant fiind aici pH-ul soluţiei.

Faptul că înălţimea picurilor catodice (A_1, A_2, A_3) este proporţională cu densitatea de curent maximă atinsă în procesul de oxidare pare să indice faptul că aceste picuri pot fi asociate cu reducerea produşilor de coroziune.

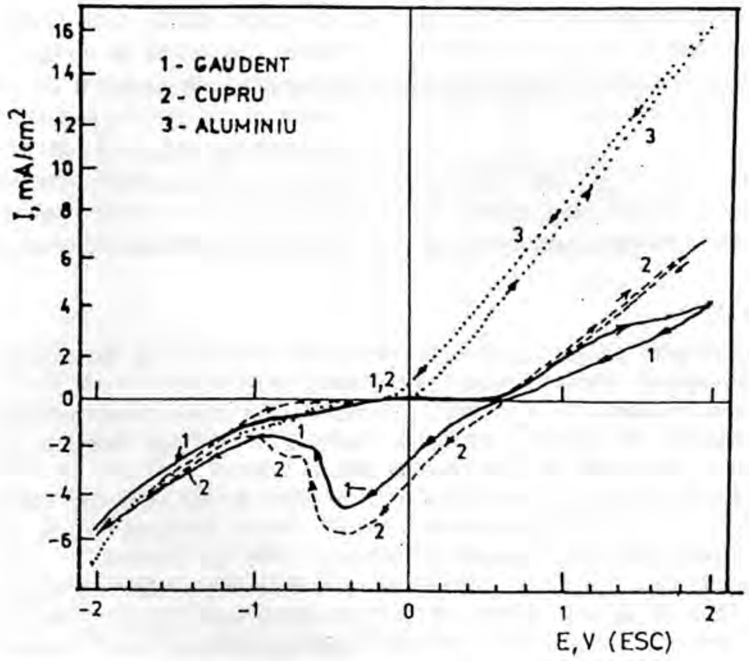


Fig. 3. Curbele potenţiocinetice pentru Gaudent S (1), Cu (2) şi Al (3) în soluţie salină acidă (NaCl 0,1 M/acid lactic 0,1 M 1/1 în volume), pH = 2,64 ; t = 25 °C, dE/dt = 50 mV/s t_r = 0.8 s

În Fig. 3 sunt prezentate voltamogramele ciclice pentru Gaudent şi principalele componete ale aliajului în soluţie salină acidă.

Şi în acest caz se remarcă o comportare asemănătoare a cuprului electrolitic, care prezintă acelaşi domeniu de pasivare şi aceeaşi formă a voltamogramelor ; dar în cazul cuprului bucla histerezis este foarte îngustă, practic reversibilă.

În cazul aluminiului însă se evidenţiază patru aspecte distincte : 1) - domeniul de pasivare este redus doar la valori negative ale potenţialului, 2) - procesul de coroziune/repasivare este practic reversibil, 3) - absenţa picului catodic, ceea ce indică un alt mecanism de coroziune şi 4) - densităţi mult mai mari în domeniul potenţialelor pozitive.

CONCLUZII

1) În saliva artificială de tip Fusayama (SALIVA 1) capacitatea de coroziune a aliajului dentar Gaudent S este practic identică cu aceea a cuprului electrolitic (99,9%), voltamogramele ciclice indicând posibilitatea coroziunii localizate prin puncte de străpungere (pitting corrosion), potenţialul critic de străpungere fiind 1550 mV la Gaudent-S şi 1350 mV la Cupru. Potenţialul de repasivare este acelaşi pentru ambele materiale. În domeniul 700...1550 mV Gaudentul prezintă o pasivare imperfectă.

2) Comportarea la coroziune electrochimică depinde de compoziţia şi pH-ul mediului de coroziune :

- În soluţie artificială slab acidă (SALIVA 1) domeniul de pasivare este mai mare, coroziunea începe abia la potenţialul de 1550 mV (ESC), şi este de tipul coroziune de străpungere prin puncte, favorizată de prezenţa ionilor Ca^{2+} din această soluţie.
- În soluţia slab alcalină SALIVA 2 şi în soluţia salină acidă (NaCl/acid lactic) nu

se semnalează existenţa unui domeniu de pasivare imperfect ($E_c = E_{RP}$), astfel încât domeniul de pasivare este mult diminuat. În mediu acid coroziunea este mult amplificată.

3) Prezenţa unui pic catodic pe voltamogramă poate fi asociat unui proces de electroreducere a produselor de coroziune.

4) În soluţie salină acidă Gaudentul-S şi cuprul electrolitic se comportă similar, prezentând un domeniu de pasivare în domeniul potenţialelor pozitive, în timp ce aluminiul se pasivează doar la potenţiale negative. Forma voltamogramelor indică faptul că în acest mediu cele trei metale analizate nu prezintă coroziune tip pitting.

BIBLIOGRAFIE

1. Audisio S., Cuivre et alliages cuivreux, in: *Corrosion localisee*, Les Editions de physique, Dobosi F., Beranger G., Baroux B. (Eds.), 1994, Paris, 586-604.
2. Bratu D., Farbaş N., Borţun C., Zawadzki A., Evaluarea unor aspecte de structură şi compoziţie a aliajului românesc „Gaudent", Consfătuirea Naţională de Profilaxie Stomatologică şi Masa Rotundă Medici - Tehnicieni, Ploieşti, 26-27 octombrie 1984.
3. Burlui V., Marin G., Ionescu Gh., Stelea O., et al., *Protetică dentară*, Litografia IMF Iaşi, 1988.
4. Cai Z., Nakajima H., Woldu M., Berglund A., et al., *In vitro* corrosion resistance of titanium made using different fabrication methods, *Biomaterials*, 1999, 20, 183-190.
5. Costin G., Ionescu Gh., Ursache M., Consideraţii privind biocompatibilitatea aparatelor protetice conjuncte realizate din aliaje pe bază de Al-Cu-Ni, *Medicina stomatologică*, 1998, II, 4, 20-24.
6. Fusazama T., Katazori T., Nomoto S., Corrosion of gold and amalgam placed in contact with each other, *J Dental Res*, 1963, 42, 1183-1197.
7. ISO. Technical Report TR 10271, *Dentistry - Determination of Tarnish and Corrosion of Metals and alloys*, International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, 1993.
8. Mazille H., Autres formes de corrosion localisee . Corrosion galvanique et corrosion selective, in: *Corrosion localisee*, Les Editions de physique, Dobosi F., Beranger G., Baroux B. (Eds.), 1994, Paris, 383-406.
9. Mezer J.M., Wirthner J.M., Barraud C.P., Susz C.P., et al., Corrosion studies on Nickel-Based Casting alloys, in: *Corrosion and degradation of implant materials*, *Proc ASTM Symposium*, Syrett B.C. and Acharia A. (Eds.), *Pub ASTM*, 1979, 295-315.
10. Neumann C.P.P., Kappert H.F., Tatarciuc M., Pollak S., Efectuarea testului MTT în vederea aprecierii citotoxocităţii aliajelor dentare indicate/contraindicate pentru aparatele gnatoprotetice, ortodontice în stomatologia pediatrică, *Medicina stomatologică*, 1997, I, 5, 57-58.
11. Neumann C.P.P., Gandrabura E., Kappert H.F., Logemann E., et al., Tehnica spectrofotometriei de emisie atomică cu plasmă cuplată inductiv în cercetarea aliajelor de cupru-aluminiu (Gaudent S), *Medicina stomatologică*, 1997, I, 5, 47-49.
12. Pourbaix M., Electrochemical Corrosion of Metallic Biomaterials, *Biomaterials*, 1984, 3, 122-134.
13. Rondelli G., Corrosion Resistance Tests on NiTi Shape memory alloy, *Biomaterials*, 1996, 17, 2003-2008.
14. Uram-Ţuculescu S., Bratu D., Românu M., Leretter M., Aliaje dentare pe bază de cupru în pragul mileniului III, *Medicina stomatologică*, 1998, II, 5, 26-44.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

ANALIZA ATITUDINII FAŢĂ DE AVORT

D. Boldureanu*, C. Alexandru*, Gladiola Andruseac**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
*Disciplina Management general şi Marketing
**Disciplina Bazele informaticii

AN ANALYSIS OF ATTITUDES ABOUT ABORTION (Abstract): Today two clear trends can be discerned in the development of attitudes about abortion over the last century or so. The first corresponds to that category of „bio-power" described by Foucault as a bio-politics of the population. The second trend, closely related, concerns the transformation of abortion from a largely criminal to a largely therapeutic procedure, that is, one which is said to be performed in the interests of preserving or enhancing the health and well-being of the woman or her existing children. This paper analysis the attitudes about abortion exploring the responses of the Medical Bioengineering Faculty's students to a series of questions about the conditions under which legal abortions should be available and tried to identify some of the reasons why abortion attitudes vary from person to person. **Key words**: ABORTION, STATISTICAL ANALYSIS, ATTITUDES ABOUT ABORTION.

INTRODUCERE

Problematica avortului cunoaşte astăzi o vie dispută, fie că este vorba de medicină, filosofie, teologie sau economie (3). O părere unanimă, sau măcar majoritară, legată de acest fenomen este departe de a se fi format, discuţiile răbufnind deseori în mijloacele de informare (medicale sau non-medicale) uneori cu o intensitate sporită.

Atitudinea privind avortul s-a modificat mult în ultimul timp (4). De exemplu, în anul 1929, celebra publicaţie medicală *British Medical Journal* declara că avortul a devenit o „modă" pentru femei, el fiind echivalent cu achiziţionarea unei pălării noi (*British Medical Journal*, 1929, 203). Acelaşi prestigios jurnal, în anul 1937, încuraja medicii să educe femeile că avortul nu este un eveniment banal de bârfă cu vecinele (*British Medical Journal*, 1937, 1192).

Într-un program BBC intitulat „Linia Vieţii" se afirma că medicii nu sunt de acord cu o lege care-i pune în situaţia de a pune capăt unei vieţi, chiar şi atunci când există posibilitatea salvării altei vieţi. Numai în Marea Britanie peste 4 milioane de avorturi au avut loc începând din anul 1968, de la implementarea liberalizării legislaţiei privind avortul şi până în prezent (2). Suma este impresionantă şi nu necesită alte comentarii...

Cu atât mai mult şi în România, când după anul 1989 legislaţia privind avortul a devenit mult mai permisivă, acest fenomen a dobândit o amploare extraordinară, stârnind numeroase dezbateri (pro sau contra), uneori furtunoase şi pline de pasiune, de cele mai multe ori în mod nejustificat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Ţinând cont de problematica complexă a avortului, s-a încercat o cuantificare a atitudinii faţă de avort, prin chestionarea unui eşantion reprezentativ de studenţi de sex feminin şi masculin, care să aibă vârsta egală sau măcar foarte apropiată de vârsta mediană fertilă, situată aproximativ între 22 şi 24 de ani, deci atunci când se înregistrează numărul maxim de naşteri şi implicit numărul maxim de avorturi.

Subiecţii intervievaţi au fost aleşi dintre studenţii Facultăţii de Bioinginerie Medicală, Specializarea Bioinformatică şi Management Sanitar, din anii de studiu III, IV, V şi VI, pe baza unui eşantion reprezentativ de 47 persoane pentru întreaga specializare, alcătuit în mod probabilistic pe baza schemei sondajului aleator simplu nerepetat.

Chestionarul a fost alcătuit pentru a analiza opinia subiecţilor intervievaţi legată de avort. În loc să fie folosită o singură întrebare, de tipul „Sunteţi de acord sau nu cu avortul ? ”, s-a preferat folosirea a trei întrebări care îi determină pe cei intervievaţi să reacţioneze în circumstanţe diferite.

Prima întrebare este legată de atitudinea cea mai permisivă faţă de avort - dacă subiecţii intervievaţi sunt sau nu de acord cu avortul în orice împrejurare, a doua întrebare reprezintă cea mai restrictivă situaţie - acordul sau dezacordul faţă de avort doar atunci când starea de sănătate a femeii este pusă în pericol de o eventuală sarcină, în timp ce a treia întrebare cuantifică o atitudine „de mijloc” faţă de avort, implicând o constrângere şi anume posibilitatea efectuării avortului atunci când femeia nu doreşte să aibă mai mulţi copii.

Un avantaj al acestor întrebări multiple pe aceeaşi temă este acela că se poate urmări şi verifica dacă atitudinile faţă de avort sunt absolute şi nu se schimbă, adică dacă persoanele intervievate îşi menţin întotdeauna aceeaşi părere (pro sau contra) faţă de avort sau dacă ea se schimbă în funcţie de diversele circumstanţe apărute.

Este posibil ca la unele persoane să existe mai multe atitudini faţă de avort şi, drept urmare, aceste reacţii complexe se pot măsura mult mai bine cu ajutorul acestor întrebări multiple legate de aceeaşi temă : avortul.

Chestionarele au fost administrate în perioada 20-30 martie 2000, iar analiza lor a fost efectuată cu ajutorul programului statistic SPSS, versiunea 7.5.

REZULTATE

La prima întrebare, legată de situaţia cea mai permisivă, au fost de acord cu avortul în orice situaţie 61,7%, în timp ce 38,3% nu au fost de acord, după cum se poate observa şi din figura 1 :

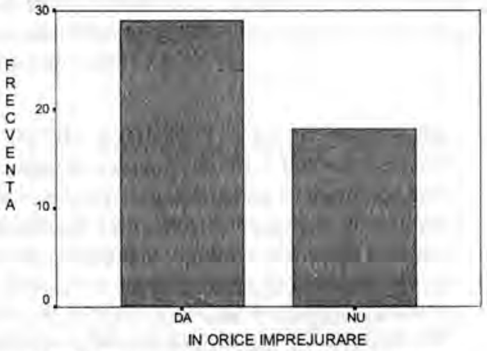


Fig.1 Procentajul răspunsurilor la prima întrebare

În cazul cel mai restrictiv, la întrebarea a doua, proporţia celor care au fost de acord cu avortul când starea de sănătate a femeii este pusă pericol a crescut simţitor, 87,2% fiind de acord cu avortul, în timp ce 12,8% nu sunt de acord :

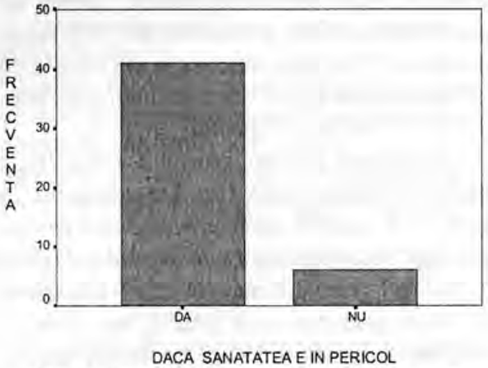


Fig. 2 Procentajul răspunsurilor la a doua întrebare

În ultima situaţie, procentajul celor care sunt de acord cu avortul este şi el ridicat : 85,1% fiind de acord cu avortul dacă femeia are mai mulţi copii şi nu mai doreşte sau nu mai poate întreţine un nou copil, iar 14,8% nu sunt de acord, ceea ce înseamnă că factorii economici joacă un rol important în modelarea atitudinii faţă de avort :

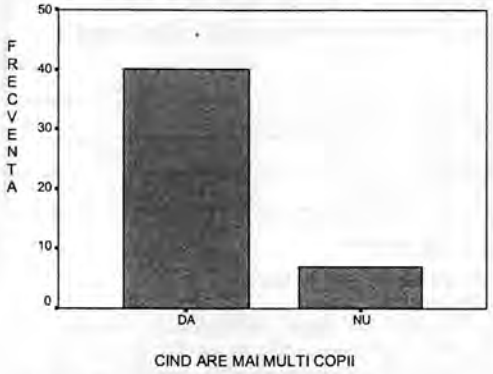


Fig. 3 Procentajul răspunsurilor la a treia întrebare

Sintetizând aceste rezultate, procentajul celor care sunt de acord cu avortul pentru fiecare situaţie în parte este următorul :

TABELUL I

Procentajele răspunsurilor atitudinii faţă de avort

	Da	Nu
1. În orice imprejurare	61,7%	38,3%
2. Starea de sănătate a femeii este în pericol	87,2%	12,8%
3. Femeia nu doreşte să aibă mai mulţi copii	85,1%	14,9%

După cum se poate observa, atitudinea faţă de avort este într-o proporţie covârşitoare favorabilă avortului, variind de la 61,7% pentru starea cea mai permisivă (în orice împrejurare) până la 87,2% în cazul cel mai restrictiv (atunci când starea de sănătate a femeii este puternic afectată de sarcină) (5). Aceste răspunsuri nu sunt surprinzătoare, societatea românească, în general, având o atitudine de acceptare a avortului ca pe un fenomen care a intrat deja în cotidian, fiind stimulat pe de o parte şi de politicile guvernamentale, care nu încurajează deloc natalitatea şi tânăra generaţie.

Aceste atitudini reies şi mai bine în evidenţă rezumând răspunsurile persoanelor intervievate, care ne conduce la un acord (moderat sau puternic) faţă de avort de 83%, deci o atitudine preponderent favorabilă avortului :

TABELUL II

Rezumatul atitudinii faţă de avort

	Procentaj	Procentaj cumulat
1. Acord puternic faţă de avort	53,2%	83,0%
2. Acord moderat faţă de avort	29,8%	
3. Dezacord moderat faţă de avort	14,9%	17,0%
3. Dezacord puternic faţă de avort	2,1%	

Explorând structura atitudinii faţă de avort, s-a analizat consecvenţa atitudinii faţă de avort : adică dacă cei care au răspuns cu Da în cea mai permisivă situaţie şi-au menţinut opinia (au răspuns tot cu Da) şi în cea mai restrictivă situaţie, procentajul fiind de 65,9%. Şi în mod invers dacă cei cu atitudinea cea mai nefavorabilă avortului, adică care au răspuns negativ în cel mai restrictiv caz şi-au menţinut părerea şi în cel mai permisiv caz în proporţie de 93,1% (1).

Asta înseamnă că există o importantă consecvenţă legată de atitudinea faţă de avort, care nu se poate schimba foarte uşor şi care nu este influenţată de diverşi factori aleatori sau neimportanţi.

Dar ce factori influenţează într-un mod important atitudinea faţă de avort ? Deşi doar femeile pot face avort, accesul la avort (sau la avortul legal) este controlat de bărbaţi, statisticile internaţionale arătând că cei care dezvoltă legile legate de avort sunt în marea lor majoritate bărbaţi - peste 80%, în timp ce peste trei sferturi din medicii ginecologi, adică cei care efectuează avortul, sunt tot bărbaţi.

Ţinând cont de aceste considerente, s-a considerat că variabila sexul persoanei intervievate ar putea influenţa aceste opinii şi ar putea exista unele diferenţe (tabelul III).

TABELUL III

Rezumatul atitudinii faţă de avort pe cele două sexe

Atitudinea	Sexul		Procentaj
	Masculin	Feminin	
1. Acord puternic faţă de avort	58,6%	44,4%	53,2%
2. Acord moderat faţă de avort	20,7%	44,4%	29,8%
3. Dezacord moderat faţă de avort	20,7%	5,6%	14,9%
3. Dezacord puternic faţă de avort	0,0%	5,6%	2,1%

TABELUL IV

Rezumatul atitudinii faţă de avort pe grupe de vârstă

ABINDEX*VÂRSTA ANALIZĂ DE ASOCIERE

			VIRSTA								Total
			21	22	23	24	25	26	28	29	
ABINDEX	3.00	Count	3	2	5	7	5	1	1	1	25
		% within VIRSTA	60.0%	28.6%	41.7%	58.3%	62.5%	100.0%	100.0%	100.0%	53.2%
	4.00	Count	2	4	3	2	3				14
		% within VIRSTA	40.0%	57.1%	25.0%	16.7%	37.5%				29.8%
	5.00	Count		1	3	3					7
		% within VIRSTA		14.3%	25.0%	25.0%					14.9%
	6.00	Count			1						1
		% within VIRSTA			8.3%						2.1%
Total		Count	5	7	12	12	8	1	1	1	47
		% within VIRSTA	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

După cum se poate observa, însă, diferenţele nu sunt semnificative şi nu se abat mult de la valoarea medie, ceea ce înseamnă că sexul persoanei intervievate nu influenţează într-un mod hotărâtor atitudinea persoanei faţă de avort.

O altă variabilă care ar putea influenţa atitudinea faţă de avort ar putea fi şi vârsta. Dar analizând legătura existentă între atitudinea faţă de avort şi vârsta persoanei intervievate, coeficientul de corelaţie are valoarea de 0,04, care însemnă că această legătură este nesemnificativă, adică doar 4% din atitudinea faţă de avort ar putea fi explicată prin variaţia vârstei. De altfel, diferenţele pe grupe de vârstă se pot urmări din tabelul IV.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Atitudinea faţă de avort este deosebit de complexă şi nu poate fi explicată doar pe baza simplei diferenţe biologice, normale de sex, vârstă sau pregătire profesională.

Diferenţele de atitudine semnalate implică luarea în considerare şi a altor variabile de ordin social, economic sau religios care ar putea explica mult mai corect şi mai complet diversitatea opiniilor existente legate de avort.

BIBLIOGRAFIE

1. Argyrous G., *Statistics for Social and Health Research*, Sage, London, 2000, 18-76.
2. Boyle M., *Re-thinking Abortion*, Routledge, London, 1997, 17-19.
3. Callahan D., *Abortion : Law, Choice and Morality*, Macmillan, London, 1970, 175-182.
4. Hadby J., *Abortion : Between Freedom and Necessity*, Virago, London, 1996, 83-85.
5. Healey J., Boli J., Babbie E., Halley F., *Exploring Social Issues. Using SPSS for Windows 95*, Pine Forge Press, Thousand Oaks, 1999, 28-51.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

DETERMINAREA MARKERILOR CA 15-3 ŞI CEA - FACTORI PROGNOSTICI ŞI PREDICTIVI ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE

E. Anton*, G. Costăchescu Gh. Costăchescu*.**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie
Facultatea de Medicină Stomatologică
**Disciplina Obstetrică Ginecologie

CA 15-3 AND CEA PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER (Abstract): For the increasing of sensibility and specificity in the monitoring of the diagnosis and treatment of breast cancer it is used the simultaneous determination of two tumoral markers: CA 15-3 and CEA. This study try to demonstrate the grade of involvement in diagnostic and screening. We have determinate CA 15-3 and CEA in 73 serum samples. The correlation between the stage of malignancies and CA 15-3 levels was relieved in the second section of this study. The third section follow up the dynamic evolution of CA 15-3 marker in pre- and postoperator (14 days) stages obtaining a decreasing of CA 15-3 level. The obtained results for CEA does not establish any clinical rules in order to compare with the CA 15-3 level and disease stages. The easy-used and non-invasive determination, the early increasing of it's level and it's preservation recommend glycoprotein CA 15-3 like an current clinical instrument. **Key words**: CA 15-3, CEA, MALIGN TUMOR, BENIGN TUMOR.

INTRODUCERE

Cu aproximativ jumătate de milion de noi cazuri în fiecare an, la nivel mondial, cancerul de sân prezintă prevalenţă maximă. În S.U.A. şi Vestul Europei una din opt femei va dezvolta un cancer de sân şi 30 ÷ 40 % dintre acestea vor deceda.

Cel mai utilizat marker tumoral în cancerul de sân este CA 15-3 (1,2,3,4). În asociere cu CA 15-3 pentru creşterea sensibilităţii în monitorizarea şi conducerea tratamentului cancerului de sân, se utilizează determinarea antigenului carcinoembrionar - CEA.

Testul markerului CA 15-3 măsoară nivelul seric al unei glicoproteine membranare mucin-like, care este eliberată din celulele tumorale în curentul sanguin. Epitopul CA 15-3 este recunoscut de doi anticorpi monoclonali într-o determinare dublă sau R.I.A. Sandwich. Anticorpii folosiţi sunt DF_3 şi 115-D8.

Antigenul carcinoembrionar este o glicoproteină cu greutatea moleculară de 180.000 daltoni. Studiile cu anticorpi monoclonali au găsit peste 6 tipuri determinante antigenic (5,6,7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins 52 de paciente (73 seruri) internate în Spitalul de Obstetrică şi Ginecologie „Cuza Vodă” din Iaşi în perioada aprilie 1997 - ianuarie 1999.

S-au recoltat probe la toate pacientele cu formaţiuni tumorale mamare, atât benigne, cât şi maligne. La lotul pacientelor cu tumori maligne s-au recoltat probe şi la 14 zile postoperator. Pentru pacientele cu tumori maligne, rezultatele comparative pre şi postoperator sunt reprezentate în tabelul 2

REZULTATE

Pentru interpretarea corectă a rezultatelor obţinute pe cele două loturi de paciente am

TABELUL 1

PREOPERATOR							
Tumori maligne		Tumori benigne		Tumori maligne		Tumori benigne	
CA 15-3 μU/ml	CEA ng/ml	CA 15-3 ul/ml	CEA ng/ml	CA 15-3 ul/ml	CEA ng/ml	CA 15-3 ul/ml	CEA ng/ml
49,2	4,7	10,1	5,5	37,6	2,1	17,0	4,0
60,3	9,4	10,6	3,7	4,3	4,5	1,2	4,0
16,7	5,1	11,2	2,4	18,7	2,4	8,0	2,1
24,1	4,8	3,4	3,3	10,5	4,6	5,1	4,2
18,8	5,0	20,2	4,0	8,7	2,0	10,0	4,0
21,7	5,2	4,7	3,8	40,3	4,5	0,95	4,7
10,7	6,4	17,6	3,5			30,0	5,0
226	6,7	0,5	4,1			5,0	2,0
24,0	3,9	12,8	3,8			25,0	3,0
24,0	4,0	6,0	4,1			9,0	2,0
19,2	4,8	3,4	5,1			9,0	5,0
18,0	4,5	7,0	11,0			8,0	6,5
47,0	4,4	9,3	3,8			12,5	5,7
580,9	6,3	17,0	4,5			553,8	5,8
24,2	4,8	2,5	4,2			6,0	1,4
						7,2	3,1

TABELUL 2

PREOPERATOR				POSTOPERATOR			
Tumori maligne		Tumori maligne		Tumori maligne		Tumori maligne	
CA 15-3 ul/ml	CEA ng/ml	CA 15-3 ul/ml	CEA ng/ml	CA 15-3 ul/ml	CEA ng/ml	CA 15-3 ul/ml	CEA ng/ml
21,7	5,2	24,0	5,3	24,0	4,0	15,0	4,2
49,2	4,7	30,0	4,7	24,1	4,8	12,0	4,2
60,3	9,4	42,9	7,8	18,0	4,5	15,0	2,2
40,3	4,5	19,0	3,4	24,0	3,9	11,4	3,9
19,2	4,8	21,0	4,2	580,9	6,3	214,0	5,2
16,7	5,1	6,2	5,3	10,7	6,4	7,8	8,1
226	6,7	136,0	6,5	37,6	2,1	29,0	2,8
10,5	4,6	4,8	4,5	18,8	5,0	11,9	3,5
10,7	6,4	7,8	8,1	47,0	4,4	47,0	4,4
10,7	6,4	7,8	8,1	18,7	2,4	15,0	3,0
24,2	4,8	11,8	4,2	4,3	4,5	0,5	4,4
				8,7	2,0	6,7	2,0

stabilit criteriile de discriminare bolnavi / sănătoşi, adică limita superioară (cut-off) pentru markerul CA 15-3. Din analiza celor două loturi am stabilit valoarea proprie superioară de 18 ul/ml după intervalul propriu de valori.

Rezultatele obţinute în urma determinărilor au permis calculul sensibilităţii, specificităţii şi a valorilor predictive pozitivă şi negativă proprii.

În cea de-a doua parte a studiului s-a realizat corelarea între stadiul afecţiunii şi valorile obţinute pentru CA 15-3. Deşi rezultatele obţinute au relevat într-o proporţie mare corelarea între nivelul markerului şi stadiul neoplaziei, au fost şi cazuri cu valori foarte mari ale CA 15-3 cu o încadrare stadială redusă şi, într-un caz, chiar benignă (tabelul 3).

A treia secţiune a cercetării a urmărit evoluţia dinamică a markerului CA 15-3 centrată pe actul chirurgical. Astfel, cel de-al doilea ser s-a recoltat în cazul tumorilor maligne la 14 zile de la intervenţia chirurgicală, obţinându-se în mare majoritate o scădere a nivelului acestuia .

În ultima parte a studiului am interpretat nivelurile celui de al doilea marker - CEA şi corelarea acestuia cu CA 15-3 şi cu stadiul afecţiunii. Deşi s-a stabilit nivelul valorii limită superioare la 2,5 ng/ml, nu s-a relevat un paralelism cu beneficiu clinic între CA 15-3 şi CEA şi nici între stadializare şi nivelurile CEA.

Pentru a urmări şi evalua calitatea de factor de prognostic şi predicţie a markerului CA 15-3, am comparat nivelul acestui marker cu numărul ganglionilor invadaţi după ce s-a practicat disecţia axilara (mastectomie radicală tip Madden). Rezultatele au fost interpretate în funcţie de numărul ganglionilor invadaţi, valoarea markerului tumoral şi stadiul afecţiunii.

TABELUL 3
Corelaţia nivelului CA 15-3 cu stadiul tumoral

Stadiul tumoral	CA 15-3	Stadiul tumoral	CA 15-3
T_4dNxMx	580,9	$T_{2a}N_1M_x$	21,7
T_4dNxMx	226	$T_{is}N_xM_x$	19,2
$T_3N_1M_x$	60,3	$T_2N_1M_x$	18,8
$T_2N_{1b}M_x$	49,2	$T_{2a}N_xM_x$	18,7
$T_{2b}N_0M_x$	47,0	$T_{2a}N_1M_x$	18,0
$T_{1a}N_0M_x$	40,3	$T_1N_1M_x$	16,7
$T_2N_{2b}M_x$	37,6	$T_1N_1M_x$	10,7
$T_3N_2M_x$	24,2	$T_{2a}N_0M_x$	10,5
$T_{2b}N_0M_x$	24,1	$T_2N_{1b}M_x$	8,7
$T_{1a}N_1M_x$	24,0	$T_1N_0M_x$	4,3
$T_1N_xM_x$	24,0		

CONCLUZII

- Posibilităţile diagnostice ale glicoproteinei CA 15-3 sunt reprezentate de profilul sensibilităţii - 76 % şi specificităţii - 87% pe lotul studiat, fără a putea concluziona datorită numărului redus de cazuri, dacă acesta are şi valoare în momentul diagnosticului sau valoare screening.
- Dozarea concentraţiei markerului CA 15-3 este utilă în urmărirea postoperatorie.

TABELUL 4
Corelaţia nivelului CA 15-3 cu stadiul tumoral

Stadiul tumoral	CA 15-3	Ganglioni invadaţi	Stadiul tumoral	CA 15-3	Ganglioni invadaţi
T_4dNxMx	580,9	16	$T_{2a}N_1M_x$	21,7	6
T_4dNxMx	226	14	$T_{is}N_xM_x$	19,2	5
$T_3N_1M_x$	60,3	12	$T_2N_1M_x$	18,8	5
$T_2N_{1b}M_x$	49,2	9	$T_{2a}N_xM_x$	18,7	4
$T_{2b}N_0M_x$	47,0	8	$T_{2a}N_1M_x$	18,0	4
$T_{1a}N_0M_x$	40,3	0	$T_1N_1M_x$	16,7	1
$T_2N_{2b}M_x$	37,6	10	$T_1N_1M_x$	10,7	3
$T_3N_2M_x$	24,2	6	$T_{2a}N_0M_x$	10,5	2
$T_{2b}N_0M_x$	24,1	4	$T_2N_{1b}M_x$	8,7	4
$T_{1a}N_1M_x$	24,0	7	$T_1N_0M_x$	4,3	0
$T_1N_xM_x$	24,0	8			

- Uşurinţa cu care se recoltează această probă, precocitatea modificării nivelului seric al markerului, posibilitatea recoltării postoperatorii, impun utilizarea curentă a acestei metode de diagnostic.
- Deşi literatura de specialitate cât şi firmele producătoare de kitt-uri recomandă dubla determinare CA 15-3 şi CEA, studiul efectuat relevă totala lipsă de paralelism între cei doi markeri.

BIBLOGRAFIE

1. Barros, A.G., Frey W.Jr., Experience with CA15-3 as a tumor marker in breast cancer, *Eur J Surg Onc*, 1994, 202, 130-133.
2. Frenette P.S.., Trudeau V., The diagnostic value of CA 15-3, CA 27-29, mucin- like carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in breast and gastrointestinal malignancies, *Tumor Biology*, 1994, 15-5, 247-254.
3. Skokowsky, J., Ciesielsky, D., *Neoplasma*, 1994, 213-216
4. Viczarra E., Cibrian, R., Lluch, A., CA15-3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse, *Oncology*, 1994, 51-6, 491-496
5. Malkin A., *Tumor markers the basic science of oncology*, in Tannock I.F., Holl R.P., Red. P. 192÷203, Pergamon Press, New York, 1987
6. Neville A.M., The clinical use of human tumor markers, *Am Chir Gynecol*, 1989, 78, 7-12.
7. Tannock I., Cell kinetics α chemotheraphy, *Cancer Treat Rep*, 1978, 1117.

NOUTATE

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE ACTIVITĂŢII SEXUALE LA BOLNAVII CORONARIENI

Activitatea sexuală este o problemă atât pentru pacienţii coronarieni cât şi pentru medicii care îi îngrijesc. Sfatul legat de activitatea sexuală este o componentă importantă a tratamentului post infarct miocardic. Este însă esenţial pentru cardiolog să înţeleagă schimbările fiziologice şi hemodinamice care apar în timpul actului sexual. În general actul sexual necesită un efort mic-moderat comparat cu activităţile zilnice. Frecvenţa cardiacă maximă poate fi cuprinsă între 102-137 bătăi/minut, tensiunea arterială sistolică creşte cu 40-100 mmHg şi tensiunea arterială diastolică creşte cu 20-55 mmHg. Energia maximă în cursul actului sexual în MET(echivalent metabolic) nu creşte peste 4-6 METS. Activitatea sexuală poate fi efectuată în siguranţă dacă pacientul poate efectua o activitate de 5-6 METS (evaluată prin testare de efort sau prin echivalentul activităţilor obişnuite) sau este în clasa funcţională NYHA I sau II. Riscul de moarte subită este de 0,6% frecvent la bărbaţii cu relaţi extraconjugale, iar riscul de infarct miocardic este de 0,9% şi apare la 2 ore după activitatea sexuală. Riscul relativ de infarct miocardic scade de la 3 la 1,9-1,2 la pacienţii care exercită activitate fizică curentă peste 6 METS. Ischemia miocardică silenţioasă apare mai frecvent în timpul actului sexual decât ischemia simptomatică (24% versus 7%), însă toţi pacienţii cu ischemie în timpul actului sexual au ischemie în timpul efortului (la testare de efort sau monitorizare Holter). Aritmiile ventriculare apar în 56% în timpul actului sexual comparativ cu 43% la efort; cele complexe (tahicardie ventriculară nesusţinută, cuplete, bigeminism, extrasistole ventriculare multifocale) apar la 12,5% în cursul activităţii sexuale şi la 9% în timpul efortului. Cele mai multe din tulburările de ritm sunt extrasistole ventriculare similare cu cele din cursul activităţii zilnice. Nu există o corelaţie între ischemie (definită ca subdenivelarea segmentului ST mai mare sau egală cu 2 mm) şi aritmii. (Rerkpattanapipat P., Stanek M.S., Kotler M. N., Sex and the heart: what is the role of the cardiologist?, *European Heart Journal*, 2001,22,201-208)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

CAZURI CLINICE

ROLUL ECOGRAFIEI ÎN DIAGNOSTICUL PRENATAL: FALDUL NUCAL

Ivona Lupaşcu, Irina Pătrăşcanu
Universitatea de Medicina şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie

ULTRASONOGRAPHY'S ROLE IN PRENATAL DIAGNOSIS: THE NUCHAL FOLD (Abstract): Two cases of nuchal fold abnormalities diagnosed by transvaginal ultrasonography are presented: *nuchal edema* at 10 weeks (fold = 5.5 mm) of normal size at 13 weeks (fold = 2.6 mm) and *cystic hygroma colli* associated with omphalocel in a women with a 24-week arrested pregnancy terminated by spontaneous abortion. Genetic tests done in the second case showed a karyotype 45XO. The etiopathogenesis of nuchal skin fold abnormalities - edema and cystic hygroma colli is discussed. The importance of ultrasound screening during pregnancy is emphasized, the detection rate of genetic abnormalities depending on both the quality of the ultrasound equipment and examiners skills. Ultrasound examination at 10 and 20 weeks - ultrasound marker (nuchal fold, LF *ratio* and DBP/FL *ratio*) - together with the triple test (AFP, HCG and E_3) in the mathematical model used for detecting the risk of genetic defects may represent an alternative to amniocentesis and trophoblast biopsy when this is impracticable or rejected by the patient. **Key words:** NUCHAL EDEMA, CYSTIC HYGROMA COLLI.

INTRODUCERE

Ecografia endovaginală efectuată la 10-13 săptămâni de sarcină permite o primă apreciere a morfologiei fetale cu posibilitatea depistării anomaliilor majore ale creierului, diafragmului, peretelui abdominal şi membrelor.

În cadrul biometriei fetale, măsurarea faldului nucal are un rol important în selecţionarea populaţiei cu risc de anomalii cromozomiale.

MATERIAL ŞI METODĂ

În 22 de luni (iunie 1998-aprilie 2000) au fost examinate ecografic 2120 de gravide pentru confirmarea vârstei gestaţionale, excluderea sau confirmarea sarcinii multiple şi excluderea existenţei unor anomalii fetale. S-a lucrat pe un ecograf AU 3 Partner ESAOTE cu transductorul vaginal (5MHz) şi transductorul convex (3,5 MHz). Examinarea a fost efectuată de un obstetrician cu experienţă de 15 ani în ecografie. Se prezintă două cazuri de anomalie a faldului nucal diagnosticate în cadrul examenului ecografic de rutină practic într-un cabinet privat de obstetrică-ginecologie.

Cazul 1

M.A. 31 ani, II G I P. Prima ecografie la 10 săptămâni de amenoree. În antecedente: infertilitate secundară de cauză uterină (sinechie) tratată histeroscopic. Tratament cu inductori ai ovulaţiei (Clostibegyt) şi Duphaston timp de 3 luni. La examinarea ecografică se constată o sarcină de 10 săptămâni cu făt unic, cu vitalitate normală; biometria confirmă vârsta gestaţională. Se evidenţiază existenţa edemului nucal confirmată prin măsurare - 5,5 mm (fig. 1). La 13 săptămâni se repetă ecografia şi se constată dispariţia edemului nucal (2,6 mm). Aspectul normal se menţine la 22 şi 27 săptămâni (fig. 2). Morfologia fetală, examinată amănunţit, nu relevă existenţa unei malformaţii. Triplul test efectuat la 13 săptămâni a avut valori în limite normale (AFP, E 3 şi HCG).

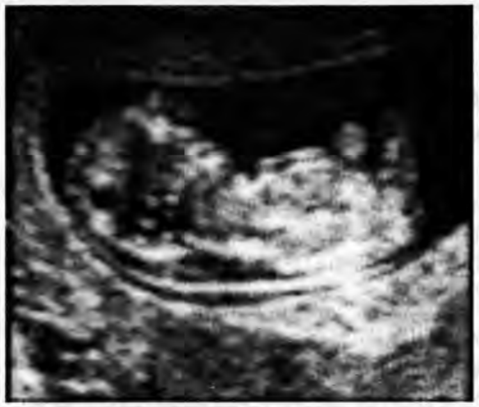


Fig. 1. Făt de 10 săptămâni Edem nucal - 5,5 mm

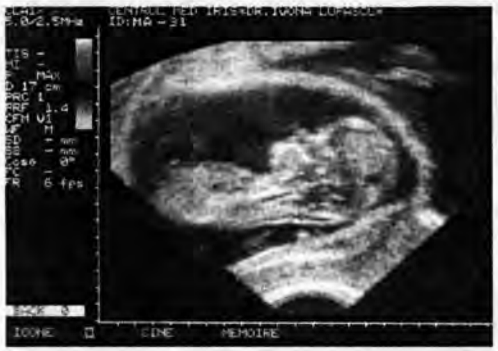


Fig. 2. Fald nucal normal

Cazul 2

D.A. 24 ani, I G se prezintă la prima ecografie la 24 de săptămâni. Ecografic se constată o sarcină oprită în evoluţie de 4 săptămâni (biometrie corespunzătoare la 20 de săptămâni). Fătul prezintă aspect de hygroma chistică a gâtului şi omfalocel (fig. 3). Lichid amniotic în cantitate normală.

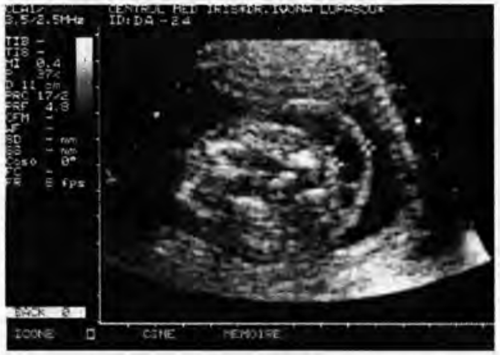


Fig. 3. Hygroma chistică a gâtului

După administrarea de prostaglandine avortează un făt de sex feminin.

Determinarea cariotipului arată existenţa monozomiei X (45XO).

DISCUŢII

Faldul nucal (claritatea nucală) este o zonă anecogenă retro-nucală situată între ţesuturile moi retro-rahidiene în regiunea occipito-cervicală-anterior şi tegumente- posterior (fig. 4).

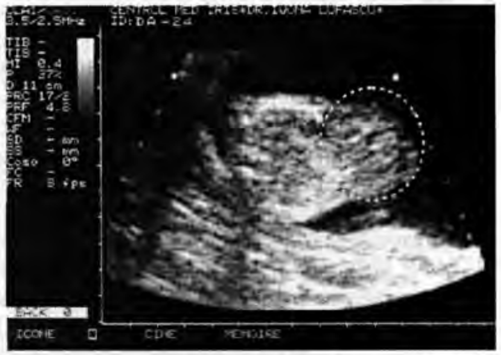


Fig. 4. Omfalocel

Măsurarea faldului nucal se face la nivelul planului care include cavum septum pellucidum, pedunculii cerebrali şi emisferele cerebeloase (fig. 5). Caliperele trebuie plasate pe tăblia externă a occipitalului şi pe suprafaţa externă a pielii. Fătul trebuie să fie în poziţie intermediară iar spatele lui nu trebuie să vină în contact cu peretele uterin (8).

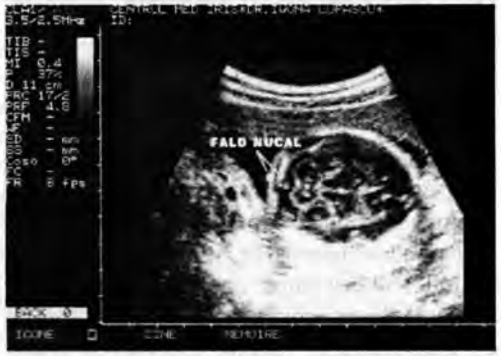


Fig. 5. Măsurarea corectă a faldului nucal

Această structură normală este vizibilă la făt între 10 şi 14 săptămâni de sarcină.

Etiopatogenia

Edemul nucal (translucenţa nucală) este acumularea de lichid sub tegumentele situate în partea posterioară a gâtului (1). În screening-ul ecografic,existenţa acestui aspect evocă aneuploidia. Cu cât vârsta de sarcină este mai mare, cu atât riscul de anomalie cromozomială este mai mare.

Există cazuri în care cariotipul este normal şi edemul, vizibil în primul trimestru, dispare ulterior.

Un deficit genic izolat poate coexista cu un număr normal de cromozomi şi poate determina, în cursul sarcinii, deficit în dezvoltarea pielii,tendoanelor şi scheletului.

Hygroma chistică este anomalia sistemului limfatic caracterizată de existenţa unuia sau mai multor chişti sub tegumente. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul gâtului iar conţinutul este un lichid clar sau asemănător limfei (3).

Criteriile de diagnostic ecografic sunt: asimetria, aspect de chist multilocular cu pereţi subţiri, situat în regiunea postero-laterală a gâtului, absenţa meningocelului şi a cefalocelului.

Fiziopatologia edemului nucal

La embrion, sistemul limfatic drenează în sacul jugular limfatic. Dacă evoluţia canalelor limfatice nu este normală, rezultă staza limfatică şi edemul. Un alt mecanism de apariţie a stazei limfatice este producerea unui tip anormal de colagen. Dilatarea canalelor limfatice are drept consecinţă obstrucţia limfaticelor jugulare şi apariţia unei structuri chistice în regiunea cervicală. Hygroma chistică se datorează obstrucţiei canalelor limfatice sau unui endoteliu limfatic anormal, modificare care apare la 6-9 săptămâni de sarcină (10). Obstrucţia drenajului între sacul jugular limfatic şi vena jugulară internă duce la apariţia unor formaţiuni chistice şi a hidropsului fetal (5). Dacă apare comunicarea, obstrucţia dispare şi colecţia lichidiană se rezoarbe.

Dimensiunile leziunilor sunt variabile, de la o mică colecţie lichidiană la chişti mai mari decât capul fetal. Pot fi însoţite de hidrops cu lichid pleural, ascită şi edeme importante.

- La 10-13 săptămâni,valorile normale ale faldului nucal sunt de 1-2 mm, cu o valoare maximă admisă de 2,5 mm. Pragul patologic acceptat este de 3 mm, cu un risc de trisomie 21 (T21) > 1%. Dacă faldul nucal este mai mare de 3 mm, riscul de anomalie cromozomială la vârsta de peste 35 de ani a mamei se multiplică cu 10 (9).
- Dacă în trimestrul II grosimea faldului nucal depăşeşte 5 mm (8) sau, după alţi autori, 7 mm (7), aspectul este de edem nucal şi reprezintă un marker ecografic pentru existenţa unei anomalii cromozomiale.

În cazul faldului nucal cu o grosime mai mare de 6 mm după 16 săptămâni, procentajul feţilor afectaţi de sindrom Down este apreciat între 69% (2) şi 3,8% (6).

Pe o statistică de 1015 feţi examinaţi ecografic în săptămânile 10-13 şi la care s-a găsit un fald nucal mai gros de 3 mm, s-a estimat creşterea riscului de boală Down (în cazul vârstei mamei de peste 35 de ani) (9).

- 3 mm - de 3 ori
- 4 mm - de 18 ori
- 5 mm - de 28 ori
- 6 mm - de 36 ori.

- Pentru aprecierea riscului sindromului Down s-a elaborat un scor în cadrul căruia se punctează dimensiunile faldului nucal şi alte malformaţii majore (2 puncte) şi alţi markeri-femur scurt, humerus scurt, pielectazie, intestin hiperecogen, focare ecogenice intracardiace, unghi iliac larg (1 punct). Un scor de 2 puncte indică necesitatea efectuării cariotipului care poate diagnostica 80% din feţii purtători de sindrom Down. Scorul de 0 la o femeie de 35 de ani scade riscul de la 5,5 la 0,9% (4).
- Introducerea recentă a **testului integrat** (martie 2000) dă posibilitatea obţinerii unor rezultate mai fidele decât triplul test

în screening-ul sindromului Down, dar preţul este prohibitiv (aproximativ 200 de dolari).

Testul include următoarele date: vârsta mamei şi două examinări efectuate în săptămânile 10-13 de sarcină (faldul nucal, proteina A plasmatică asociată sarcinii şi alte două determinări efectuate după 2-4 săptămâni (AFP, E3, HCG şi inhibina A). Testul integrat a depistat 85% din sarcinile cu feţi afectaţi cu o rată a rezultatelor fals pozitive de 1% (11).

CONCLUZII

Examinarea ecografică pentru screening-ul sindromului Down este limitată de dificultăţile tehnice, deoarece obţinerea unei imagini corecte a faldului nucal nu este totdeauna posibilă. Artefactele pot fi datorate poziţiei incorecte a transductorului, creând un aspect fals pozitiv în cadrul unui făt normal. În cazul unui echipament performant şi a unui examinator bine pregătit faldul nucal constituie un marker credibil în testele de depistare a anomaliilor cromozomiale.

BIBLIOGRAFIE

1. Benacerraf B.R., Gelman R., Frigoletto F.D., Sonographic identification of second-trimester fetuses with Downsd syndrome. *N Engl J Med*, 1987, 317, 1371-1376.
2. Benacerraf B.R., Nadel A., Bromley B., Identification of second trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonografic scoring index, *Radiology*, 1994, 193, 135-140.
3. Chervenak F.A., Isaacson G., Bakemore K.J. s.a., Fetal cystic hygroma: Cause and natural history, *N Engl J Med*, 1993, 308, 822-825.
4. Dicke J.M., Cram J.P., Sonographic recognition of major malformations and aberant fetal growth in trisomic fetuses, *J Ultrasound Med*, 1991, 10, 433-438.
5. Garden A.S., Benzie R.J. s.a., Fetal cystic hygroma colli: Antenatal diagnosis,significance, and management, *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 154, 221-225.
6. Grandjean H., Sarramon M., F and AFDPHE Study Group-Sonografic measurement of nuchal skinfold thickness for detection of Down syndrome in the second-trimester fetus: a multicenter perspective study, *Obst Gynecol*, 1995, 85, 103-106.
7. Hyett Y., Moscoso G., Papanagiotou G., Perdu M., Nicolaides K., Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomal normal fetuses with increased nuchal translucency at 11-13 weeks of gestation, *Ultrasound Obst Gynecol*, 1996, 7, 245-250.
8. Iaccarino M., Arduini D., Ventruto V., *Diagnostica ecografica ostetrico-ginecologica ragionato*, Verducci Editori, Terza Edizione, Roma, 1996, 100-105.
9. Nicolaides K.H., Azar G., Snijders R.J.M., Gosden C.M., Fetal nuchaloedema: Associated malformations and chromosomial defects, *Fetal Diagn Ther*, 1992, 7, 123-131.
10. Phillips H.E., Mc Gahan J.P., Intrauterine fetal cystic hygroma, Sonographic detection, *AJR*, 1981, 136, 799-802.
11. Wise Y., Another option for Downs syndrome screening available, *BMJ*, 2000, 18 March, 320, 733-735.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

TEHNICI ŞI METODE

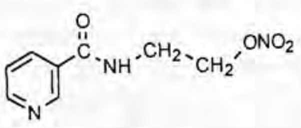
ORIGINAL METHOD FOR NICORANDIL SYNTHESIS

Margareta Ungureanu*, Gh. Dănilă**
„Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
* School of Medical Bioengineering
** School of Pharmacy

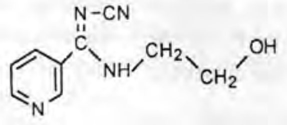
ORIGINAL METHOD FOR NICORANDIL SYNTHESIS (Abstract). Nicorandil (N-(2-hydroxy-ethyl)-nicotine amide nitrate), drug recently introduced in therapy, is used as a vasodilator through potassium channel activation. Nicorandil is obtained by treating nicotinic acid chloride hydrochloride with nitro-oxy-ethyl-amine nitrate in an organic solvent. The authors suggest a method that uses ethyl nicotinate as raw material. Thus, the drug can be obtained from indigenous raw materials, at a lower price than the imported ones, with a high purity and a good yield. **Key words**: NICORANDIL, NITRO-OXY-ETHYL-AMINE NITRATE, CORONARY DILATOR ACTION, NICOTINIC ACID

INTRODUCTION

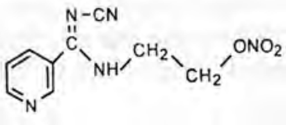
Nitric esters are among the oldest drugs. Now, over 40 nitric esters are used in the prophylaxis and treatment of angina pectoris attack. Among them, recently introduced in therapy, is Nicorandil, acting in addition as a vasodilator through potassium channel activation. Chemically, Nicorandil (I) is N-(2-hydroxy-ethyl)-nicotine amide nitrate. This product was first synthesized in 1981 by a Japanese Company, Chungai Pharmaceutical (1). Given its nitro-oxy-alkyl side chain, the researchers assumed it would act as a coronary dilator. Later, it was established that this derivative, originally codified as Sg75, acts through a double mechanism: by activating guanylate-cyclase, as other organic nitric esters, and by potassium channels activation. This dual action mechanism was experimentally demonstrated using two compounds, Ki3315 (II) and KRN2391 (III), derived from the chemical modification of Sg75 structure.



Sg75 (Nicorandil)



Ki3315



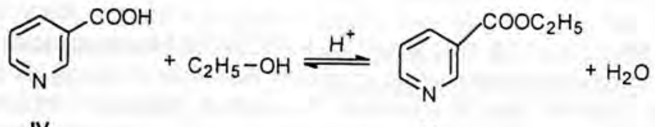
KRN2391

While KRN2391, with a nitroester group, has a vasodilator effect similar to that of Nicorandil, Ki3315, lacking this group, owes its vasodilator effect to potassium channel activation (2-7).

Due to its chemical structure and dual action mechanism, we may consider that Nicorandil is a typical "hybrid" moiety.

MATERIALS AND METHOD

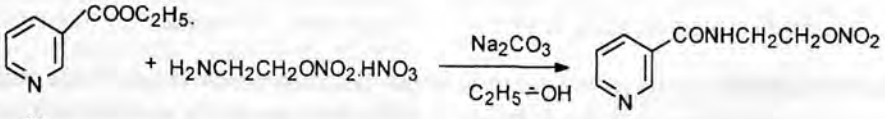
According to the method described in literature, Nicorandil can be synthesized by treating nicotinyl chloride hydrochloride with nitro-oxy-ethyl-amine nitrate in an organic solvent (1). This method has some disadvantages, such as great organic solvent consumption, a difficult separation of the reaction intermediates, additional purification operations. These reasons, and the remarkable pharmacological properties of Nicorandil, prompted us to study new possibilities of synthesizing it by an original method using indigenous materials, simple devices, and small amounts of solvents. We are proposing to synthesize Nicorandil by a method that uses nicotinic acid (IV) as raw material ; this is treated with ethanol, leading to ethylnicotinate (V). V can be prepared by direct esterification of the acid with ethanol and sulphuric acid, followed by addition of water and ammonia, until pH becomes strongly alkaline.



IV V

Ethylnicotinate is treated with nitro-oxy-ethyl-amine nitrate (VI) in chloroform, under continuous stirring at 5° C.

Nicorandil is synthesized according to the following scheme :



V I

TABLE I

Analytical data for Nicorandil

Molecular weight	m.p.°C	Elemental analysis calc./found			Yield%	IR max, cm^{-1}
		C%	H%	N%		
211.08	92 - 93	45.51 / 45.29	4.26 / 4.01	19.89 / 20.11	90	3250, 2900, 1630

RESULTS

By this method, we obtained a very pure, needle-shaped crystal product, m.p. 92-93° C. The structure was confirmed by C, H, N elemental analysis and IR spectral analysis (table I).

EXPERIMENTAL SECTION

Ethyl nicotinate (V)

It was obtained according to the data in the literature (8). A mixture of 12.5 g (0.1 mol) of pure nicotinic acid (IV), 59.5 (2 mol) of absolute ethanol and 6.75 (0.25 mol) of sulphuric acid is refluxed 4 hours on a steam bath. After cooling, the solution is poured under stirring on 30 g of ice. Then, ammonia solution is added until pH becomes strongly alkaline. The ester is separated as an oily layer, still most of it remains dissolved in the alkaline solution. The watery solution is extracted 3 times with 5 ml of diethyl ether and the collected ethereal extracts are dried with anhydrous magnesium sulphate ; the ether is removed and the solution distilled under low pressure. Ethyl nicotinate is distilling at 117-118°/16 mm. Under normal pressure, b.p. is 222-224° C.

N-(2-Hydroxy-ethyl)nicotine amide nitrate (Nicorandil) (I)

16.9 g (0.1 mol) nitro-oxy-ethyl-amine nitrate is suspended in 200 ml chloroform, in a two necked flask immersed in ice bath ; a mechanical stirrer and a thermometer are attached. 15.1 g (0.1 mol) ethyl-nicotinate

is added under continuous stirring at 5° C over a period of 30 minutes, and stirring is continued for another 30 minutes in the same conditions.

The reaction mixture is concentrated under low pressure, and the residue is triturated with diethyl ether.

The resulting precipitate is then dissolved in methylene chloride and the thus obtained solution is washed with sodium carbonate solution, then dried with anhydrous sodium sulphate. Next, the solvent is removed by distillation. The obtained residue consists in N-(2-hydroxy-ethyl)nicotinamide nitrate. The residue is purified by chromatography on silicagel, using benzene-ethanol (5 : 1) as eluent. The eluate is concentrated and the product isolated by filtering, and purified by recrystallization from a mixture of ethanol-diethyl ether, as white crystals, 90% yield, m.p. 92-93° C (identical to that in literature).

CONCLUSIONS

Using this original method, Nicorandil can be obtained from indigenous raw materials, using simple devices and small amounts of solvents.

By this method the obtained substance is of high purity and yield.

The structure of the final product was confirmed by C, H, N elemental analysis and IR spectral analysis.

Testing the pharmacological effect of our product, similar results with those obtained with the imported product were found.

REFERENCES

1. Chugai S.K.K. Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, *Japan Offen 2714713 (1977).*
2. Frydman A. Pharmacokinetic profile of nicorandil in humans : an overview, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 20 (Suppl. 3), 34-44.
3. Haneda T., Ichihara K., Onodera S. Effects ofnicorandil and nipradilol on ischemic myocardium in perfused rat heart, *Eur J Pharmacol,* 1989, 162, 81-87.
4. Henry P.J., Horowitz J.F., Louis W.J. Nitrate tolerance induced by nicorandil or nitroglycerin is associated with minimal loss of nicorandil vasodilator activity, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 15, 365-370.
5. Kajiwara M., Droogmans G., Casteels R. Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate (Nicorandil) on excitation contraction coupling in the smooth muscle cells of rabbit ear artery, *J Pharmacol Exp Ther*, 1984, 230, 462-468.
6. Masahiko K., Sakai K. Pharmacology and therapeutics effects of nicorandil, *Cardiovasc Drugs Ther*, 1990, 4, 1075-1088.
7. Satoh K., Mori T., Yamada H., Taira N. Nicorandil as a nitrate, and cromokalim as a potassium channel opener, dilate isolated porcine large coronary arteries in an agonist-nonselective menner, *Cardiovasc Drugs Ther*, 1993, 7, 691-699.
8. Vogel A.J. *Practical Organic Chemistry,* Longmans, Green and Co., London, New York, Toronto, 1956.

NOUTĂŢI

CARENŢA DE FIER LA PACIENTUL DIALIZAT ÎN ERA TRATAMENTULUI CU ERITROPOETINĂ

Deşi anemia la pacienţii aflaţi în program de hemodializă cronică are o etiologie complexă, deficitul de eritropoetină reprezintă cauza principală. Tratamentul cu eritropoetină recombinantă a ameliorat net calitatea vieţii acestor bolnavi, dar s-a observat o amplitudine diferită a răspunsului terapeutic. Carenţa asociată de fier este un factor determinant, în scopul determinării precise a acesteia fiind propus un protocol de diagnostic. Un studiu american efectuat pe un lot de 25 pacienţi de vârstă pediatrică a luat în considerare următoarele teste pentru cuantificarea încărcării organismului cu fier: feritina serică, capacitatea de legare a fierului de către transferină (test valabil numai în condiţiile unei proteinemii normale) şi frotiul medular colorat după metoda Perls (scor de încărcare între 0 şi +4). Pe baza acestor determinări, carenţa de fier a fost demonstrată la 40% dintre bolnavi, un procent net mai mare decât prevalenţa în populaţia generală. La această diferenţă contribuie şi dezechilibrele nutriţionale asociate dializei şi uneori starea clinică precară. Asocierea terapiei marţiale la aceşti bolnavi are un rol major în ameliorarea răspunsului la terapia cu eritropoetină. (Wunck B, Fink H, Kliener H, Luft M, *JKD*, 2000, 26, 112-116).

Robert Müller

NOUTĂŢI ÎN UTILIZAREA OXIMETRIEI LA PACIENŢII CU BYPASS CORONARIAN

Prin utilizarea tehnicii de monitorizare oximetrică cerebrală este posibilă urmărirea mai atentă a nivelului Hb şi a S_aO_2 cerebrale, parametri ce permit evaluarea riscului de apariţie a leziunilor cerebrale în timpul intervenţiilor tip bypass coronarian. Într-un recent studiu clinic, utilizarea de perfuzie regională cu debit scăzut (*regional low flow perfusion*) a diminuat semnificativ timpul necesar reconstruirii arcului aortic. La aceşti pacienţi, monitorizarea şi menţinerea la niveluri optime a Hb şi a S_aO_2 din sângele cerebral a dus la scăderea defectelor cognitive în comparaţie cu pacienţii supuşi stopului circulator în condiţii de hipotermie. Rezultatele studiului efectuat la Children's Hospital of Pittsburgh (Pittsburgs, PA, USA) pe un număr de 6 copii la care s-a utilizat tehnica *low flow* au fost comparate cu cele obţinute pe un lot similar, la care intervenţia chirurgicală s-a făcut în condiţii de hipotermie marcată. Toţi copiii au fost monitorizaţi prin oximetrie cerebrală, uitlizând un echipament de tipul INVOS Cerebral Oximeter, furnizat de firma Somanetics Corp. (Troy, MI, USA; www. somanetics .com). la copiii din prima grupă, nivelul O_2 cerebral a fost permanent şi semnificativ crescut în raport cu copiii din cel de-al doilea lot. La aceştia din urmă, leziunile cerebrale devin evidente la aproape 10% dintre pacienţi, în timp ce deficite neurocognitive detectabile pot să apară la aproape 50% dintre ei. (*Hosp Medica International,* 200, 18, 8)

F. Filip

BIOFEEDBACK-UL ÎN TRATAMENTUL CONSTIPAŢIEI ŞI AL INCONTINENŢEI ANALE

Al.D.Ciochină*, V.L. Drug**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
*Facultatea de Bioinginerie Medicală - Disciplina de Fiziologie
**Facultatea de Medicină - Clinica a II-a Medicală - Gastroenterologie

BIOFEEDBACK THERAPY FOR CONSTIPATION AND FECAL INCONTINENCE (Abstract). Contipation and fecal incontinece are problems that are frequently encountered in daily practice. Over the last decade biofeedback therapy has emerged as a useful adjunct for the treatment of these problems. Biofeedback therapy is a learning process that is based on „operant conditioning" techniques. Biofeedback training aims to restore a degree of continence that enables patients to resume their activities to a satisfactory level with good succes rates and prolonged benefits. The technique requires hight levels of motivation not only in the patients but also in the instructor who is providing verbal feedback about the adequacy of a patients performance. **Key words**: BIOFEEDBACK, FECAL INCONTINENCE, CONSTIPATION, PELVIC FLOOR EXERCISES.

INTRODUCERE

Constipaţia şi incontinenţa anală sunt frecvent întâlnite în serviciile de gastroenterologie putând ridica serioase probleme terapeutice (2, 5, 10) rezolvate parţial prin tratamente empirice sau chirurgicale (1, 7, 15, 19). În acest context biofeedback-ul ca metodă de reeducare a sfincterului anal, este utilizat cu succes în tratamentul recuperator al acestor pacienţi (4, 6, 8, 15, 18).

Biofeedback-ul este o tehnică de învăţare bazată pe o „condiţionare operantă" şi o învăţare „prin fixare" (1). Miller (1969) a fost primul care a arătat că funcţiile autonome pot fi condiţionate, această „învăţare viscerală" constituind începutul aplicaţiilor biofeedback-ului mai întâi în psihologia clinică, iar mai târziu în recuperarea neuromotorie (Brudny 1976),pentru tratamentul adjuvant al astmului bronşic (Olton 1980), sau al hipertensiunii arteriale (Steptoe 1982).

Reeducarea sfincterului anal prin biofeedback a fost încercată pentru prima oară de Engel et.al. în 1974 (8). Deşi mecanismul de condiţionare neuromusculară este similar (9,13) există diferenţe între metodele şi tehnicile prin care biofeddback-ul este utilizat în tratamentul constipaţiei şi incontinenţei anale, motiv pentru care vor fi discutate separat în cele ce urmează.

BIOFEEDBACK-UL ÎN TRATAMENTUL CONSTIPAŢIEI TERMINALE

Deşi există mai multe mecanisme fiziologice incriminate (contracţia anală inadecvată sau paradoxală, absenţa sau insuficienţa relaxării anale, diminuarea senzaţiei rectale) numitorul comun al constipaţiei terminale este considerat a fi insuficienţa coordonării anorectale (3, 10, 13). În acest context, scopul reeducării prin biofeedback este corectarea fiecărei perturbări în parte, pacientul „învăţând" să-şi expulzeze materiile fecale fără a mai utiliza laxativele, supozitoarele sau manipulările digitale.

Pentru condiţionarea neuromusculară se folosesc în general tehnici de feedback vizual, verbal sau auditiv. De exemplu, afişarea modificărilor presionale sau electromiografice (EMG) la nivelul sfincterului anal - pe ecranul unui monitor - determină apariţia unui feedback vizual instantaneu în cazul pacientului, îmbunătăţind performanţele acestuia. De-a lungul şedinţelor de antrenament, terapeutul ajută pacientul şi îi „susţine" comportamentul când este apropiat de normal, sau îl corectează atunci când răspunsul este inadecvat.

Coordonarea musculaturii abdominale se face printr-un pachet de exerciţii având drept scop îmbunătăţirea efortului abdominal necesar pentru facilitarea defecaţiei; pacienţii sunt învăţaţi să-şi destindă abdomenul prin inspir uşor şi apoi să-şi ţină respiraţia pentru cel puţin 10-15 secunde. Această manevră trebuie practicată de 3 ori pe zi, timp de 20 de minute (1).

Coordonarea recto-anală se realizează printr-o mişcare coordonată ce constă în creşterea presiunii intrarectale cu relaxarea sfincterului anal. Această manevră se realizează prin plasarea unui dispozitiv EMG sau prin manometrie anorectală, după care pacientul, plasat în faţa monitorului, va face o respiraţie abdominală profundă şi va adopta o poziţie joasă, ca şi cum ar defeca. Pe parcursul acestei manevre pacientul trebuie să urmărească pe monitor efortul abdominal şi cel anal, pentru a produce o mişcare coordonată a zonei pelvine (7).

Condiţionarea senzitivă are drept obiectiv învăţarea pacientului să perceapă o distensie specifică cu aceeaşi intensitate, (ca şi cum ar fi avut anterior aceeaşi experirenţă), însă cu un volum mai mare. Primul pas este de a induce un impuls de defecaţie prin distensia unui balon introdus în rect. Ulterior, la fiecare distensie, volumul balonului este diminuat treptat cu 10-15%, subiectul fiind încurajat să observe modificările presiunii rectale pe monitor şi să folosească această indicaţie, în special pentru volume care nu sunt rapid percepute. Dacă pacientul dă greş în perceperea unui anumit volum, sau raportează o modificare în intensitatea percepţiei, distensia balonului se repetă la 5 secunde, folosind acelaşi volum sau volumul anterior perceput. Astfel, prin încercări repetate, se vor stabili noi praguri pentru percepţia rectală (18).

Numărul antrenamentelor de biofeedback trebuie să fie ajustat pentru fiecare pacient în parte. În medie sunt necesare între trei şi şase şedinţe de antrenament de câte o oră fiecare. O reîmprospătare periodică poate aduce beneficii.

TEHNICI DE BIOFEEDBACK ŞI APARATURA NECESARĂ

Sistemul de biofeedback EMG este reprezentat de electrozi de suprafaţă care sunt plasaţi pe suprafaţa sfincterului anal extern. În mai multe studii s-au folosit kituri de antrenament la domiciliu, cum ar fi aparatul de antrenament EMG sau un aparat constituit dintr-o sondă de silicon, ataşată unui monitor portabil (3,7,18).

Metoda balonului pentru defecaţie constă în plasarea unui balon umplut cu apă sau cu aer în rect pe care pacientul trebuie să-l expulzeze. În timpul manevrei, pacientul este instruit să-şi relaxeze sfincterul anal extern şi să-şi coordoneze mişcările musculaturii pereţilor abdominali şi pelvini.

Utilizarea unui *cateter cu transducer electronic de presiune şi a unui balon din latex* cu afişarea pe monitor a activităţii presionale din rect şi anus permite realizarea unui biofeedback vizual (15).

Pentru a stimula actul defecaţiei, balonul destins poate fi tracţionat prin anus. În acest fel, acest sistem este folosit ca un mecanism comprehensiv pentru condiţionarea neuromusculară (15).

Tabelul 1 prezintă criteriile folosite, pentru selecţionarea pacienţilor pentru terapia prin biofeedback. Deoarece disfuncţia peretelui pelvin este multifactorială şi o parte din caracteristicile manometrice descrise la pacienţi pot fi întâlnite şi la persoanele sănătoase, sunt necesare mai multe criterii pentru diagnosticare, stabilindu-se un diagnostic definitiv al defecaţiei obstructive înainte ca pacientul să fie considerat apt pentru un program de condiţionare neuromusculară (17,19).

TABELUL 1

Criteriile de selecţie pentru terapia prin bioofeedback la pacienţii cu constipaţie terminală.

1. Contracţie anală paradoxală sau incapacitatea relaxării sfincterului anal în timpul efortului de defecaţie.
2. Dificultate extremă în momentul în care se încearcă eliminarea unui scaun simulat (>3minute).
3. Retenţia markerilor în regiunea rectosigmoidiană cu prelungirea tranzitului intestinal.
4. Incapacitatea eliminării unei cantităţi de bariu peste 50% în timpul defecografiei.

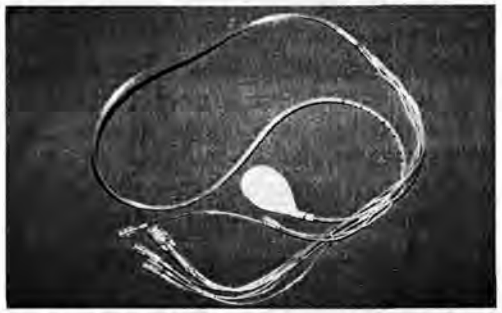


Fig. 1. Cateter de manometrie anorectală

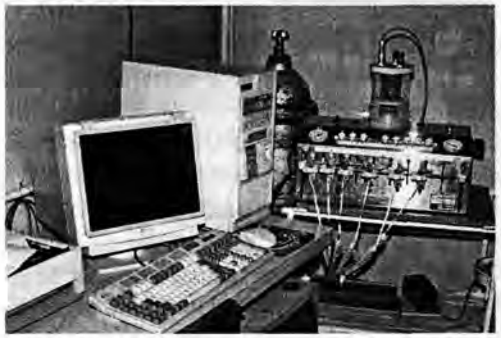


Fig. 2. Aparatura de manometrie anorectală folosită pentru biofeedback

În cazuistica proprie am utilizat un cateter de manometrie anorectală cu patru canale (fig. 1), fiecare canal fiind perfuzat cu apă distilată cu o rată de 0,5 ml / min folosind un sistem pneumohidraulic de perfuzie de complianţă joasă (pompa Arndofer, Medical Specialities, Milwaukee, Wi, SUA), fiecărui canal de manometrie fiindu-i ataşat un traductor de presiune (Synectics Medical), înregistrarea modificărilor presionale făcându-se cu ajutorul unui poligraf PC Poligraph HC (Synectis Medical). Afişarea traseului manometric s-a realizat pe ecranul unui computer PC Pentium existând posibilitatea stocării înregistrării şi analizei ulterioare a datelor, precum şi posibilitatea printării traseelor (fig. 2). Tehnica propriu-zisă constă din introducerea cateterului de manometrie anorectală, urmată de distensia balonului după o perioadă de acomodare de 10 minute (fig. 3), pacientul fiind asistat pentru a elimina balonul destins timp în care a fost instruit să-şi relaxeze sfincterul anal extern coroborat cu contracţia muşchilor abdominali şi a planşeului pelvin (fig.3). Efectul terapiei prin biofeedback la un pacient cu anismus este prezentat în fig. 4.

Rata de ameliorare a simptomatologiei variază în literatură de la 40% la 100% (10, 15, 16, 19). Important este faptul că o tehnică relativ simplă, accesibilă şi fără efecte

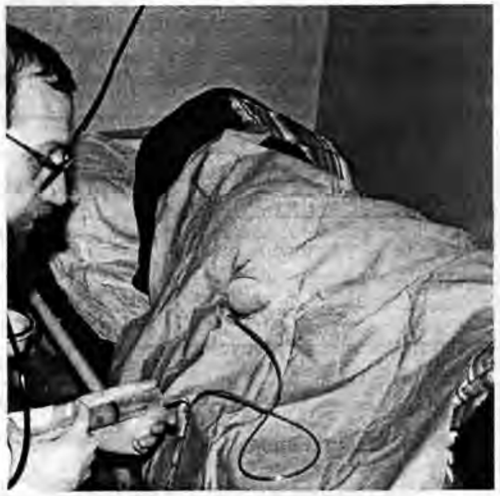
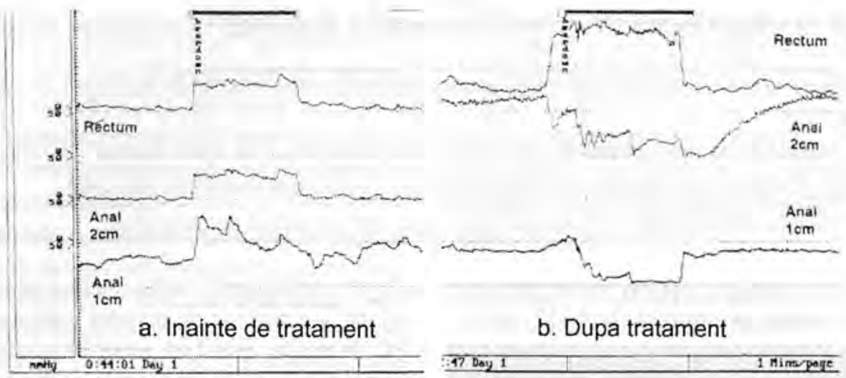


Fig. 3. Tehnica biofeedback-ului



a. Inainte de tratament

b. Dupa tratament

Fig. 4. Efectul terapiei prin biofeedback asupra rectului și sfincterului anal

adverse poate să îmbunătățească modul de viață la majoritatea pacienților care nu au răspuns la alte tratamente.

BIOFEEDBACK-UL ÎN TRATAMENTUL INCONTINENȚEI FECALE

Incontinența anală afectează aproximativ 1% din populația generală (6), fiind definită drept incapacitatea sfincterelor anale de a reține materiile fecale în rect descriindu-i-se 3 grade după cum este vorba de gaze, fecale lichide sau solide (11).

Manometria anorectală și evaluarea EMG sunt examene esențiale atât pentru diagnostic (prima determinând presiunea de repaus în canalul anal și presiunea din timpul contracției sfincteriene, în timp ce EMG-ul evidențiază slaba activitate a sfincterului anal extern și deci slăbirea controlului voluntar), cât și pentru tratament. Tabelul 2 rezumă indicațiile pentru terapia prin biofeedback și criteriile de selecție a pacienților.

Scopurile terapiei prin biofeedback sunt creșterea tonusului sfincterului anal și îmbunătățirea atât a coordonării anorectale cât și a senzației conștiente de percepție a mecanismului defecării.

TABELUL 2

Indicații pentru terapia prin biofeedback și criteriile de selecție a pacienților cu incontinență fecală

Indicații ale terapiei	**Criterii de selecție**	
Disfuncții sfincteriene secundar unei traume obstetricale.	*Criterii manometrice*	*Criterii subiective*
Disfuncții sfincteriene secundar unei traume chirurgicale.	Scăderea presiunii sfincteriene, dar cu o ușoară posibilitate de contracție.	Vârsta : pacienții din orice grup de vârstă trebuie să aibă funcția cognitivă intactă.
Diabet cu incontinență fecală.	Scăderea senzației rectale.	Motivația.
Incontinență fecală idiopatică.	Scăderea complianței rectale.	Abilitatea de a răspunde la comenzi.
	Testul continenței saline anormal.	
	Neuropatie moderată pe sfera genitală.	
	Cel puțin două criterii trebuie să fie prezente	

Tehnicile de feedback vizual, auditiv și verbal sunt folosite și în cazul tratamentului incontinenței anale.

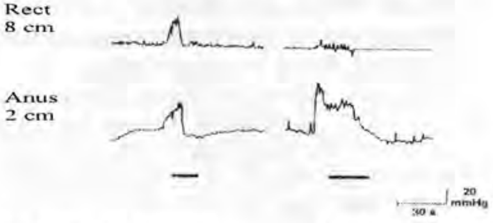
Condiționarea sfincterului anal extern. Se introduce cateterul prevăzut cu balon în rect, balonul destinzându-se până la o anumită presiune ce declanșează reflexul anal inhibitor, pacientul fiind instruit să mențină contracția timp de 20 de secunde. Prin observarea presiunii sau a modificărilor EMG de pe monitor, pacientul acceptă instantaneu feedback-ul ca o performanță proprie ; după 2 sau 3 ședințe sunt încurajați să-și îmbunătățească aceste manevre fără feedback vizual sau auditiv.

Condiționarea senzitivă are rolul de a îmbunătăți pragul percepției rectale prin distensia intermitentă a unui balon în rect așa cum a fost descris antrenamentul în cazul constipației.

Condiționarea recto-anală are drept scop realizarea unei contracții voluntare maxime în mai puțin de o secundă după ce balonul a fost introdus în rect și destins ; această manevră simulează pătrunderea fecalelor în rect și pregătește pacientul pentru a utiliza doar mușchii necesari defecației. După fiecare distensia a balonului, pacienții trebuie să relateze momentul în care percep distensia rectală la care trebuie să reacționeze printr-o contracție promptă a sfincterului anal extern și să mențină această contracție timp de 20 de secunde.

După fiecare ședință de instruire pacientul este pregătit să aplice tehnicile învățate ori de câte ori are senzația de distensia rectală. În primele săptămâni pacientul trebuie să execute contracțiile voluntare de 4 ori pe zi. Figura 4 prezintă înregistrările de manomentrie sfincteriană la un pacient cu incontinență anală înainte (4-a) și după (4-b) tratament prin biofeedback.

Rezultate favorabile se obțin în majoritatea cazurilor, ameliorarea simptomatică variind între 70% și 100% (1, 12, 15, 18, 19).



a – înainte de tratament

b – după tratament

Fig. 5. Manometria sfincteriană la un pacient cu incontinență anală înainte și după tratamentul prin biofeedback.

CONCLUZII

Eficacitatea acestor proceduri demonstrează că tehnica manometrică poate avea un rol atât în diagnosticul cât și în tratamentul disfuncțiilor anorectale. Tehnica biofeedback-ului este mai avantajoasă față de procedurile chirurgicale, fiind mai simplă, mai rapidă și fără mortalitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Barlow J.D., Biofeedback in the treatment of faecal incontinence, *Eur J Gastroenterol Hepat,* 1997, 9, 431-434 ;
2. Bassotti G., Motions and emotions : the treatment of depression causes constipation, *Neurogastroenterol Mot, 2000, 12, 113-116 ;*
3. Bleijenberg G., Kuijpers H.C., Biofeedback treatment of constipation. A comparison of two methods, *Am J Gastroenterol,* 1994, 89, 1021-1026 ;
4. Cerulli M.A., Nikoomanesh P., Schuster M.M., Progress in Biofeedback Conditioning for Fecal Incontinence, *Gastroenterology,* 1979, 76, 742-746 ;
5. Drug V.L., Brădățan B., Tarași I., Ciochină Al.D., Ionescu D.L., Filip F., Stanciu C., Aportul manometriei ano-rectale în diagnosticul sindromului de intestin iritabil, *Rev Med Chir,* 2000, 104, 3, 43-50 ;
6. Drug V.L., Ciochină Al.D., Filip F., Chiruță R., Biofeedback in the treatment of faecal incontinence (abstract) - *Fiziologia / Physiology*, 2000, 10, suppl.1, 23 ;

7. Enck P., Biofeedback training in disordered defecation: A critical review, *Dig Dis Sci*, 1993, 38, 1953-1960;
8. Engel B.T., Nikoomanesh P., Schuster M.M., Operand conditioning of recto-sphincteric responses in the treatment of faecal incontinece, *N Engl J Med*, 1974, 290, 646 - 649;
9. Hasler W.L., Motility of the small intestine and colon in *Textbook of Gastroenterology*, Yamada T., Alpers D.H., Laine L., Owyang Ch., Powell D.W., eds., IIIth ed., Lippincott, Williams and Wilkins, 1999, 215-245;
10. Knowles C.H., Martin J.E., Slow transit constipation: a model of human gut dysmotility. Review of possible aetiologies, *Neurogastroenterol Mot*, 2000, 12, 197-204;
11. Loening-Braucke V., Efficacy of biofeedback training in improving faecal incontinence and anorectal physiologic function, *Gut*, 1990, 31, 1395-1402;
12. MacLeod J.H., Management of anal incontinence by biofeedback, *Gastroenterology*, 1987, 93, 291-294:
13. Pemberton J.H., Anorectal and pelvic disorders: Putting physiology into practice, *J Gastroenterol Hepat*, 1990, 5, 127-143;
14. Pemberton J.H., Faecal incontinence in *Gastrointestinal Mobility - Test and Problem - Oriented Approach*, Rao S.S.C, Concklin J.L., Johlin F.C., Murray J.A., Schulze-Delrieu K.S., Summers R.W., eds., Kluwer Academic, Plenum Publishers, New York, 1999, 213-222;
15. Rao S.S.C., Biofeedback Therapy for Constipation and Faecal Incontinence in *Gastrointestinal Mobility - Test and Problem - Oriented Approach*, Rao S.S.C, Concklin J.L., Johlin F.C., Murray J.A., Schulze-Delrieu K.S., Summers R.W., eds., Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 1999, 223-235;
16. Rao S.S.C., Welcher K., Leistikov J., Obstructive defecation (O.D.): A failure of rectoanal coordination, *Am J Gastroenterol*, 1998, 93, 1042 - 1050;
17. Spiller R., Colonic Manometry in *Gastrointestinal Motility: Which Test?*, Read N.W., eds., Wrightson Biomedical Publishing, Petersfield, UK, 1989, 191-202;
18. Wald A., Colonic and anorectal motility testing in clinical practice, *Am J Gastroenterol*, 1994, 89, 2109-2115;
19. Wexner S.D., Jorge J.M.N., Colorectal physiological tests: use or abuse of technology?, *Eur J Surg*, 1994, 160, 167-174;

NOUTATE

MODIFICAREA VOLUMULUI UNEI TUMORI DUPA CHIMIOTERAPIE ESTE PREDICTIVA PENTRU EFICACITATEA TRATAMENTULUI

Un recent studiu realizat la Universitatea Yonsei din Seoul, Corea demonstrează faptul că modificarea volumului unei tumori dupa chimioterapie reprezintă dovada faptului că tumora este chimiosensibilă. 41 de osteosarcoame au fost măsurate volumetric utilizînd imagini tridimensionale obţinute prin rezonanţă magnetică nucleară. Măsurătorile efectuate au arătat că există corelaţie semnificativă între răspunsul histopatologic la chimioterapie şi scăderea volumului tumorii, măsurată prin tehnica menţionată, fapt ce permite aprecierea eficienţei chimioterapiei înaintea examenului histologic. (Kyoo-Ho S et al: Tumor volume change as a predictor of chemotherapeutic reponse in osteosarcoma. Clin. Orthop. Rel. Res. 376: 200, 2000.)

O. Alexa

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

ENDOCRINOLOGIA ÎN PRAG DE MILENIU
AL 7-LEA CONGRES AL SOCIETĂŢII ROMÂNE DE ENDOCRINOLOGIE
Iaşi, 27-30 septembrie 2000

În perioada 27-30 septembrie 2000 a avut loc la Iaşi al VII-lea Congres Naţional de Endocrinologie, organizat sub egida Societăţii Române de Endocrinologie împreună cu Societatea de Medici şi Naturalişti, Academia de Ştiinţe Medicale şi Uniunea Medicală Balcanică. Continuare a unei vechi tradiţii organizatorice a colectivului de endocrinologi ieşeni, congresul s-a constituit într-o manifestare de amploare, profund constructivă în plan ştiinţific. Au răspuns invitaţiei peste 300 de specialişti, între care personalităţi de marcă ale endocrinologiei europene, care au jalonat, alături de specialiştii români, nivelul actual al cunoştinţelor în domeniu şi perspectivele de dezvoltare în mileniul următor. Sesiunile de comunicări au fost structurate de aşa manieră încât să satisfacă atât nevoile de informare ale practicienilor cât şi cele mai severe exigenţe ştiinţifice, conferinţele tip „state of the art", alternând cu „întâlnirile cu profesorul" şi comunicările vizând actualităţile în domeniu.

În cuvântul de deschidere Prof. Eusebie Zbranca, preşedintele comitetului de organizare, a prezentat într-o frumoasă prelegere începuturile endocrinologiei ieşene şi române, subliniind faptul că părintele endocrinologiei moderne, C.I. Parhon, şi-a început formarea la Iaşi. Imaginea a fost completată de aspecte ale istoricului endocrinologiei clujene (Prof. L. Gozariu) şi ale neuro-endocrinologiei (Prof. M. Coculescu).

Un interes deosebit, pe deplin justificat, a suscitat secţiunea dedicată endocrinologiei moleculare. Secţiunea a prezentat aspecte legate de subiecte ce polarizează atenţia lumii medicale: factori chimici ce interferează acţiunile fiziologice ale hormonilor (Prof. P. Nicolopoulou-Stamati - Grecia), receptorul hormonal (Prof. M. Reincke - Germania, Conf. I. Kun), rezistenţa la insulină (Prof. F. Grigorescu - Franţa), endocrinologia moleculară a ciclului somn-veghe (Prof. M. Coculescu), posibilităţi de amplificare a unor efecte hormonale (Dr. D.D. Brănişteanu).

O secţiune amplă a manifestării a fost rezervată deficitului iodat. După prezentarea unei inedite viziuni antropologice, între istorie şi preistorie (Dr. M. Popa), s-a insistat asupra situaţiei actuale pe teritoriul României (Dr. M. Simescu, Prof. E. Zbranca, Dr. C. Vulpoi) şi s-a reafirmat, din perspectiva cercetărilor fundamentale, epidemiologice şi clinice, necesitatea monitorizării permanente a aportului iodat atât în populaţia generală cât şi, mai ales, în grupele populaţionale cu risc. Relaţia tiroidă-sarcină (Prof. D. Glinoer - Belgia, Prof. J.H. Lazarus - UK, Prof. A.D. Toft - UK), patologia tiroidiană subclinică (Prof. P. Bottermann - Germania, Prof. M. Malinsky -Franţa), aportul imagisticii în diagnostic (Dr. C. Ghervan, Dr. C. Vulpoi - România), tumorile tiroidiene, oftalmopatia basedowiană (Prof. J. Orgiazzi - Franţa), istoricul chirugiei tiroidiene (Prof. M.R. Diaconescu - România) au constituit momente importante ale prezentărilor şi au suscitat antrenante discuţii în plan teoretic şi de abordare practică.

În domeniul patologiei hipofizare atenţia a fost suscitată în egală măsură de tumori (Prof. J. Tourniaire - Franţa, Conf. C. Găleşanu, Dr. C. Boanţă, Dr. C. Badiu - România) şi de insuficienţa hipofizară, un element de perspectivă fiind terapia cu hormon de creştere la adult (Prof. M. Coculescu - România).

O atenţie deosebită a fost acordată patogeniei bolilor endocrine, cu accentul pe autoimunitate (Prof. I. Zosin - România, Prof. J. Orgiazzi - Franţa), dar şi cu reconsiderarea etiologiei tuberculoase a insuficienţei suprarenale (Dr. M. Stan - Germania).

Rolul imagisticii în endocrinologie a fost ilustrat de excelente prelegeri (Prof. E. Moser - Germania, Dr. T. Bostaca, Dr. M. Grigoraş - România) în care au fost prezentate atât tehnicile clasice, larg accesibile, cât şi cele de ultimă oră.

Fiziopatologia şi terapia infertilităţii feminine a fost dezbătută din perspectiva bazelor sale genetice şi moleculare (Prof. M. Pugeat - Franţa) dar şi a aspectelor clinice (Dr. S. Fica, Dr. C. Preda - România), iar a celei masculine din aceea a investigaţiilor (Prof. V. Matulevicius - Lituania). S-a discutat şi problema mereu actuală a disfuncţiilor erectile (Dr. I. Marinescu, Prof. V. Mogoş, Dr. D. Pereţianu - România).

Nu a fost uitată nici patologia vârstelor: menopauza şi andropauza, endocrino-pediatria (Prof. M. Bistriceanu, Prof. M. Covic - România). O secţiune importantă a constituit-o osteoporoza, abordându-se în egală măsură posibilităţile diagnostice - imagistică, markeri biologici (Prof. C. Alexandre, Prof. B. Estour - Franţa), corelarea cu diverşi parametri (Prof. E. Zbranca, Dr. C. Poiană - România) şi opţiunile terapeutice actuale (Prof. P. Bottermann - Germania, Prof. C. Dumitrache, Dr. D. Grigorie - România).

O secţiune aparte a fost dedicată endocrinologiei corelative, care a atins aspecte dintre cele mai diferite, de la importanţa alimentaţiei (Prof. I. Duncea - România, Prof. B. Estour - Franţa), până la implicaţiile unor afecţiuni generale cu determinism endocrin în economia generală şi asupra sistemului endocrin însuşi - diabetul zaharat, hipertensiunea arterială (Prof. C. Jaffiol - Franţa, Prof. G. Ungureanu, Conf. D. Azoicăi - România).

Prin calitatea deosebită a materialelor prezentate şi a dezbaterilor, prin împletirea cu succes a datelor cercetării fundamentale cu cele aplicative şi de importanţă practică directă, prin fructuoasele contacte interumane în plan ştiinţific pe care le-a prilejuit, al VII-lea Congres al Societăţii Române de Endocrinologie a constituit o manifestare de prim rang, care a jalonat noi direcţii de dezvoltare a endocrinologiei mileniului III.

Dr. Cristina Cristea

TEZE DE DOCTORAT

MODELE MATEMATICE DE INTERPRETARE A MODIFICĂRILOR POTENŢIALELOR EVOCATE VIZUALE ÎN HEMIANOPSIILE OMONIME LATERALE DE CAUZĂ VASCULARĂ

Coordonator ştiinţific : Prof. Dr. P.P. Vancea
Doctorand : Doru Baltag

Subiectul tezei abordează o problematică deosebită în domeniul explorărilor neurofiziologice clinice, prin actualitatea dar şi prin aplicabilitatea sa în diagnosticul afecţiunilor neurologice, fiind o metodă riguroasă şi neinvazivă, care oferă date deosebit de preţioase despre funcţionalitatea în condiţii normale şi patologice a căilor optice.

În prima parte a lucrării este prezentată o sinteză actualizată a anatomiei şi fiziologiei căilor optice, urmată de definirea şi descrierea potenţialelor evocate vizuale, a modului lor de realizare, a echipamentelor şi tehnicilor necesare, a domeniilor de aplicare a acestora, insistând pe aspectele privind potenţialele evocate la bolnavii cu hemianopsie omonimă laterală.

Contribuţia ştiinţifică personală a autorului este expusă în două părţi. Prima parte este aceea a analizei matematice a semnalelor potenţialelor evocate vizuale, care reprezintă o modalitate originală de aplicare a unui model matematic, bazat pe utilizarea unui echipament informatic modern. Această abordare a potenţialelor evocate vizuale permite obţinerea unor noi informaţii importante din analiza traseelor obţinute în mod obişnuit prin această tehnică privind particularităţile funcţionale ale structurilor nervoase implicate, în condiţii normale şi patologice. Acest aspect constituie unul dintre elementele de originalitate ale lucrării, deoarece în prezent, în practica medicală, nu sunt definite decât relativ puţine elemente semnificative clinic şi utile în diagnostic, rezultate din analiza potenţialelor evocate şi care se referă în primul rând la latenţele undelor definite şi mai puţin la morfologia traseului obţinut.

În a doua parte sunt prezentate rezultatele aplicării acestei metode de explorare la un număr de 75 de bolnavi cu hemianopsie omonimă laterală de cauză vasculară, internaţi în Clinica Neurologică a Spitalului de Recuperare Iaşi. Fiecare caz este analizat clinic riguros, asociindu-se corelarea informaţiilor oferite de înregistrarea potenţialelor cu alte investigaţii imagistice şi electrofiziologice (CT, RMN, angiografie carotidiană, EEG). Utilizarea hemianopsiilor omonime laterale de cauză vasculară reprezintă sub aspect metodologic o alegere utilă, deoarece ele oferă un model de leziune finită, delimitată, identificabilă anatomic relativ uşor datorită investigaţiilor imagistice moderne. Preocuparea pentru găsirea corespondenţelor între sediul leziunii cerebrale şi aspectul potenţialului evocat, prin utilizarea unui model matematic, reprezintă un alt element de originalitate al tezei.

În ultima parte a lucrării sunt analizate corelaţiile între tabloul clinic al pacienţilor, particularităţile leziunilor acestora şi datele obţinute prin înregistrarea potenţialelor evocate vizuale, obţinând o serie de modele corelative între aspectul traseului şi tipul de leziune. Aceste modele sunt exprimate sintetic sub forma unor formule clare, asemănătoare unor ecuaţii, a căror validitate este argumentată printr-o analiză ştiinţifică riguroasă.

Astfel se răspunde afirmativ la o problemă de actualitate în toată lumea: dacă Laboratorul de Neurofiziologie Clinică este util în practica neurologică şi în ce fel poate el ajuta diagnosticul clinic.

INFLUENŢA FACTORILOR DE MEDIU ŞI EREDITARI ASUPRA DEZVOLTĂRII COPILULUI INSTITUŢIONALIZAT

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Doc. Asia Chipail
Doctorand : Olimpia Macovei

Sunt prezentate rezultatele unor studii longitudinale şi transversale, pe loturi de copii instituţionalizaţi şi neinstituţionalizaţi de vârstă mică, studii care au urmărit aspectele multiple ale problematicii subsumate acestei teme.

Existenţa deficienţelor, chiar într-o clinică universitară, în care aportul alimentar era strict controlat, iar starea igienico-sanitară satisfăcătoare, a dus la investigarea altor cauze posibile determinante sau adiacente în realizarea deficitelor şi, în acelaşi timp, la depistarea metodelor de prevenire şi corectare.

Folosind metoda gemenilor, s-a elaborat un model experimental prin care, pe un lot de 24 perechi gemelare, s-au urmărit diferenţele instalate în dezvoltarea celor doi fraţi ai fiecarei perechi gemelare, mono şi dizigote, atunci când unul dintre fraţii fiecarei perechi beneficiază în plus faţă de fratele cogeaman, de un climat psihoafectiv şi educativ preferenţial. Rezultatele au fost impresionante şi convingătoare : numai după 7 luni, copiii din lotul favorizat au recuperat parţial sau chiar total, toţi parametrii deficitari (talie, greutate, perimetrul cranian, dezvoltare NPI). Apare evident faptul că starea de confort psiho-afectiv creată de sentimentul apartenenţei şi protecţiei materne oferit copilului favorizat de o anumită persoană din anturajul sau, a fost singurul factor care a diferit între cei doi gemeni identici şi deci este singurul factor care poate fi incriminat în obţinerea performanţelor mai bune în dezvoltarea somatică şi neuropsihică a geamănului favorizat.

Stresul psihic, reprezentat de sentimentul de insecuritate prin lipsa afecţiunii şi protecţiei materne, la copiii care se dezvoltă în mediu instituţionalizat, cu influenţa nefavorabilă asupra dezvoltării, se regăseşte şi la copiii ce nu provin din sarcini gemelare. Această observaţie a fost confirmată printr-un studiu comparativ între un lot de 99 copiii instituţionalizaţi şi două loturi martor (rural şi urban) care s-au dezvoltat în mediu familial.

În perioada 1994-1999 în baza unui contract de colaborare între Harvard Medical School, Harvard School of Public Health, Boston M.A. U.S.A., Universitatea de Medicina Iaşi şi Direcţia de Sănătate Publică Iaşi, s-a urmărit, la aceleaşi categorii de copii, valorile cortizolului salivar, considerat ca marker al raspunsului la stres. Rezultatele au confirmat constatările studiilor anterioare prin care s-a demonstrat prezenţa stresului şi consecinţelor acestuia.

Studiile efectuate în colaborare cu alţi cercetători, au evidenţiat că la categoria de copii studiată, s-a instalat progresiv o întârziere în dezvoltarea somatică şi neuropsihomotorie reversibilă atunci când acşiunea stresului reprezentat de carenţa psiho-afectivă prezentă la copilul instituţionalizat este contracarată ; fetele dovedesc o capacitate mai bună de reacţie la stres şi se dezvoltă mai bine decât băieţii de aceeaşi vârstă instituţionalizaţi ; copiii cu întârzieri în dezvoltarea NPI, generate de o afectare organică a sistemului nervos, prezintă un răspuns mai slab sau absent în privinţa ameliorarii dezvoltării, la îndepărtarea factorului stres ; întârzierea dezvoltării somatice este cu atât mai evidentă şi alarmantă cu cât şi perimetrul cranian, în limite normale la internarea în Leagan a nou-născutului, se situa sub limita inferioară a normalului la vârsta de una an ; legat de consecinţele acţiunii stresului psiho-afectiv asupra copilului de vârstă mică instituţionalizat, ţinând cont de faptul că toţi aceşti copii au provenit de fapt din populaţia normală, se desprinde o concluzie practică prin care se contrazic unele concepţii dăunătoare conform cărora bătaia şi stresarea exagerată a copilului, nu ar fi dăunătoare, ci ar fi menite să-l ajute în dezvoltare.

TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI EPITELIAL OVARIAN AVANSAT; FACTORI DE PROGNOSTIC ŞI EVOLUŢIE

Doctorand : Dr. Buiuc Anda Ioana
Coordonator ştiinţific : Prof. Dr. Cristian Dragomir

Lucrarea a avut ca obiectiv analiza tratamentului complex al cancerului ovarian epitelial avansat (chirurgie de citoreducţie maximală şi chimioterapie) pe de o parte şi analiza factorilor de prognostic care influenţeză supravieţuirea şi intervalul liber fără progresie, pe de altă parte.

Studiul a fost retrospectiv pe un lot de 134 paciente cu neoplasm ovarian avansat (st. III şi IV), tratate între 1991-1997 la Institutul Central European de Cancer Aviano, unde doctoranda a avut o bursă de studiu de un an, în 1997.

În capitolele părţii generale sunt prezentate date teoretice actuale asupra diagnosticului şi metodelor de tratament ale cancerului ovarian epitelial avansat ; de asemeni sunt prezentate modalităţile de urmărire ale pacientelor şi tratamentul recidivelor.

În capitolele părţii personale sunt analizate, pe de o parte, tipurile de tratament ale cancerului ovarian epitelial avansat, metodele de urmărire ale pacientelor, diagnosticul şi tratamentul recidivelor, iar pe de altă parte, factorii prognostici şi influenţa lor în supravieţuire, prin metode statistice. Sunt analizate pe subcapitole modalităţile de tratament iniţial ale cancerului ovarian în stadii avansate, tratamentul recidivelor şi sunt evaluate modalităţile de urmărire ale bolnavelor pe parcursul tratamentului şi după terminarea acestuia. Fiecare subcapitol se încheie cu concluzii importante. Capitolul de studiu al factorilor de prognostic prin metode statistice reprezintă de fapt a doua parte a cercetării personale care utilizează analiza univariată a supravieţuirii şi a intervalului liber de boală prin metoda Kaplan-Meier, analiza multivariată a supravieţuirii şi intervalului liber prin metoda hazardului proporţional Cox, determinarea ratei mortalităţii prin modelul regresiei Cox şi stabilirea scorului prognostic al lotului. Scopul analizei statististice a fost de a individualiza acei factori ce influenţează supravieţuirea (indice Karnofski, reziduu tumoral, timpul de normalizare al CA-125) şi intervalul liber fără boală (indice Karnofski, reziduu tumoral, timpul de înjumătăţire al CA-125) la bolnavele cu neoplasm ovarian epitelial avansat. Fiecare analiză este însoţită de tabele şi reprezentări grafice elocvente precum şi de interpretarea datelor statistice. La discuţii sunt prezentate rezultatele proprii în comparaţie cu datele din literatura recentă. Se remarcă o corespondenţă a concluziilor obţinute cu cele găsite în literatură, ceea ce confirmă acurateţa tratamentului şi corectitudinea rezultatelor. În lucrare sunt prezentate 2 variabile (timpul de înjumătăţire al CA-125 şi timpul de normalizare al CA-125), obţinute pentru fiecare pacientă prin aplicarea unor formule ce conţin valorile secvenţiale ale markerului CA-125 ; cele 2 variabile au fost introduse în modelul de analiză statistică univariată şi multivariată, demonstrându-se corelaţia lor statistic semnificativă atât cu durata supravieţuirii cât şi cu durata intervalului liber fără progresie, ceea ce constituie un element de originalitate.

În ţara noastră un astfel de studiu nu a fost posibil deoarece monitorizarea tratamentului pe baza determinărilor serice secvenţiale ale markerului CA-125 este abia la început şi nu există o concepţie unitară asupra timing-ului de determinare al markerului şi nici posibilităţi tehnice uniforme în toate centrele de tratament al cancerului ovarian.

Concluziile reprezintă o sinteză a informaţiilor biomedicale corect colectate şi a prelucrărilor statistice corespuzătoare, fiecare dintre acestea având un interes practic deosebit, marcând liniile ghid în tratamentul cancerului ovarian epitelial avansat şi evidenţiind factorii de prognostic independenţi, cu importanţă în supravieţuire şi intervalul liber fără boală (determinaţi prin metodele analizei statistice) şi anume : statusul de performanţă, reziduul tumoral, timpul de normalizare şi timpul de înjumătăţire al CA-125.

ASPECTE ALE CHIRURGIEI ABDOMINALE LA VÂRSTNIC

Conducător ştiinţific : prof. dr. Mihai Radu Diaconescu
Doctorand : dr. Radu Terinte

Teza de doctorat a d-lui Terinte Radu, şef lucrări Clinica a IV-a Chirurgie, intitulată „Aspecte ale chirurgiei abdominale la vârstnic", abordează o temă extrem de „fierbinte" în literatura chirurgicală şi medicală în general, dar care pe plan naţional, cel puţin în ultimii ani s-a rezumat la studii sporadice privind diverse aspecte particulare.

Deşi amplu, subiectul este tratat în întreaga sa complexitate surprinzând acele aspecte specifice vârstei a III-a în diversele capitole ale patologiei chirurgicale abdominale analizate de autor.

Fără a avea pretenţia epuizării problematicii (lucru aproape imposibil de realizat), fapt recunoscut cu sinceritate de autor, lucrarea surprinde plăcut prin caracterul său unitar şi totuşi extrem de divers privind problematica abordată.

Partea generală, redactată în cinci capitole, sintetizează stadiul actual al cunoştinţelor acumulate în acest domeniu, plecând de la o absolut necesară trecere în revistă a teoriilor şi mecanismelor care stau la baza fenomenului de îmbătrânire şi involuţie. Sunt analizate şi discutate pe rând aspectele legate de terenul biologic al vârstnicului, riscurile operatorii, problemele specifice de anestezie şi în final principalele grupe de afectiuni chirurgicale abdominale.

Partea personală, structurată de asemenea în cinci capitole, prezintă un studiu retro-prospectiv realizat pe cazuistica Clinicii a IV-a Chirurgie Iaşi, clinică în care autorul îşi desfăşoară activitatea, care include un număr suficient de cazuri pentru un astfel de studiu (1030 pacienţi), din care mulţi au fost trataţi personal de acesta. De remarcat analiza cazuisticii în contextul general al întregii patologii abordate în clinică, precum şi faţă de celelalte categorii de vârstă.

Analiza reuneşte studii realizate pe grupele mari de patologie chirurgicală abdominală : patologia peretelui abdominal, gastroduodenală şi intestinală, hepato-bilio-pancreatică. Este de apreciat în mod deosebit un subcapitol extrem de interesant care analizează dificultăţile întâlnite în instituirea unui tratament precoce al cancerului digestiv la vârstnici, aceste aspecte fiind bine surprinse şi subliniate de autor. De reţinut secţiunile utile şi necesare unui asemenea gen de lucrare dedicate aspectelor legate de abdomenul acut, reintervenţiile chirurgicale, factorii de risc şi prognostic în acest domeniu chirurgical.

Rigurozitatea şi seriozitatea analizei în prezentarea rezultatelor, în care sunt folosite şi elemente moderne de statistică medicală, cu reuşitele, dar şi eşecurile inevitabile completează calităţile lucrării.

Concluziile studiului, bine conturate şi subliniate întregesc fericit această lucrare. De remarcat şi bibliografia, dacă nu exhaustivă, cuprinzând totuşi titluri fundamentale şi de ultimă apariţie.

Stilul de redactare caracteristic unui cadru universitar, exemplele oferite în diversele situaţii particulare precum şi iconografia evocatoare cu grafice, tabele dar şi imagini originale ridică valoarea tezei care completează realmente acest domeniu al literaturii noastre de specialitate.

EVOCĂRI

Prof. Dr. Doc. VIRGIL COSTEA

În prag de primăvară, în ziua de 24 martie 1990, s-a stins ca o lumânare care se topeşte pe încetul, în Clinica Dermato-venerologică din Iaşi, pe care a slujit-o trei sferturi din viaţa sa profesorul dr. doc. Virgil Costea.

În timp ce se găsea depus în sala Rockefeller de la Anatomie, în Sala de Consiliu a Institutului de Medicină şi Farmacie din Iaşi se desfăşura concomitent susţinerea Tezei de Doctorat în Ştiinţe Medicale a doamnei dr. Luminiţa Brănişteanu, teză pe care a condus-o şi a îndrumat-o perioadă de peste 10 ani. Soarta nu i-a oferit şi bucuria să asiste la susţinerea ei.

A tratat un subiect care a constituit una din pasiunile cercetărilor sale ştiinţifice : „Rolul infecţiilor micotice în etiopatogenia acneei rozacee şi a altor dermatoze", preconizând şi soluţia terapeutică, întrevăzută de dânsul, prin desensibilizarea cu tricofitină şi candinină, care s-a dovedit deosebit de eficientă.

Într-adevăr, în cercetarea ştiinţifică, profesorul Costea punea multă pasiune, căutând mereu soluţii originale. Era un inventiv. Aşa a ajuns la preconizarea terapiei antialgice, mai ales în herpes-zoster, ca şi în diagnosticarea fragilităţii capilare, prin injecţii intradermice de apă distilată. A preconizat tratamentul general cu sulfamide în şancrul moale, o noutate la timpul respectiv (1943), iar în colectiv a pus în evidenţă prezenţa virusului Cocsackie în dermatomiozită.

Sunt numai câteva exemple din numeroasele sale preocupări ştiinţifice care aveau ca obiectiv rezolvarea în practică atât a problemelor de diagnostic, ca şi de terapie şi de profilaxie, mai ales în combaterea bolilor venerice, dar şi a dermatozelor, punând un accent deosebit mai ales pe educaţia sanitară a tineretului.

Cercetările sale ştiinţifice au fost elaborate cu multă probitate, şi rigurozitate, până în cele mai mici amănunte, în numeroase comunicări prezentate nu numai la reuniunile ştiinţifice din Iaşi şi din ţară, dar şi la congresele internaţionale de dermatologie de la Budapesta (1935) şi München (1967), şi la Săptămânile Medicale Balcanice de la Atena, Bucureşti, Sofia, Belgrad, făcând cunoscute, cu competenţa sa, preocupările ştiinţifice ale şcolii dermatologice ieşene.

Totodată îl pasiona atât pictura cât şi literatura. Avea şi astfel de preocupări, dar cu spiritul său ascuţit critic, a lăsat numai câteva încercări în aceste domenii.

Tânărul elev, Virgil Costea, din Tazlăul Neamţului, a cărui nostalgie a purtat-o toată viaţa sa la terminarea liceului a fost atras spre medicină.

Sub influenţa unchiului său, profesorul Eugen I. Mironescu, fratele mamei sale, care pe atunci era directorul Clinicii Dermatologice din Iaşi, se dedică dermatologiei şi încă din anul II de facultate este numit preparator, iar la terminarea anului VI, asistent la aceeaşi clinică. Au urmat apoi toate celelalte trepte din ierarhia didactică universitară: şef de lucrări în 1947, conferenţiar în 1949, în care calitate din 1962 a devenit şeful clinicii, iar în 1965 este numit prin concurs profesor titular şi şeful disciplinei de dermatologie de la Institutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi. Din 1973 devine profesor consultant, desfăşurând până în ultima clipă o activitate didactică, de peste 60 de ani, numai în această clinică.

*

Prima noastră întâlnire a avut loc în 1936, când am devenit, prin concurs, intern în Clinica Dermatologică. Am găsit aici o ambianţă colegială deosebit de atractivă la care profesorul Costea de mai târziu, prin felul său simpatic şi optimist, contribuia, alături de profesorul Nastase, pe atunci şef de lucrări, la realizarea unei atmosfere degajate, aşa cum nu mai întâlnisem în alte clinici, ceea ce în bună măsură a contribuit la hotărârea de a îmbrăţişa aceeaşi specialitate.

De atunci, cu o scurtă întrerupere de 4 ani, am colaborat mereu în activitatea didactică, ştiinţifică şi profesională.

Stagiile şi cursurile sale erau mult apreciate de studenţi, cărora le transmitea cu dăruire din temeinicia cunoştinţelor sale, reuşind să facă specialitatea atrăgătoare nu numai pentru studenţi, ci şi pentru medicii din jurul său.

De la profesorul Costea au învăţat cu asiduitate numeroase generaţii de studenţi şi medici, iar noi cei din jurul său îi suntem recunoscători pentru dărnicia cunoştinţelor în specialitate, pentru atmosfera de colegialitate şi de prietenie pe care o crea şi o întreţinea.

Că noi l-am apreciat, sunt mărturie şi sărbătoririle la aniversarea vârstei sale de 75 şi 80 de ani. Deşi, cum se ştie, astfel de festivităţi erau interzise, noi am reuşit să le realizăm sub forma unor reuniuni ştiinţifice organizate la Iaşi, cu participarea dermatologilor din celelalte centre universitare şi din ţară, în care a fost omagiată persoana sa. Urma ca peste un an să organizăm, de-acum fără nici un fel de camuflare, aniversarea vârstei de 85 de ani. S-a stins însă din viaţă cu 3 luni înainte de a împlini vârsta de 84 de ani, la 24 martie 1990, la 3 luni după revoluţia din 1989. Era atunci o atmosferă destul de neclară, când cu greu am găsit pe cineva din Conducere să reprezinte Instititutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi, instituţie în care profesorul Virgil Costea şi-a desfăşurat activitatea aproape trei sferturi de veac din viaţa sa. Până la urmă am apelat la conferenţiar dr. farmacist Marţian Cotrău, care era decanul Facultăţii de Farmacie.

În acele împrejurări tulburi, dispariţia sa a rămas neconsemnată în paginile Revistei Medico-Chirurgicale din Iaşi.

Acum, în anul când se împlinesc 95 de ani de la naşterea sa, aducem un pios omagiu profesorului dr. Virgil Costea.

Prof. dr. doc. Mircea Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

EVOCĂRI

ÎN MEMORIA LUI IGNAZ PHILLIP SEMMELWEIS, INIŢIATORUL ASEPSIEI ŞI ANTISEPSIEI, LA 135 ANI DE LA DISPARIŢIA SA. CONTAGIUNE ŞI PREVENIREA EI.

Contagiune, de la *contingere* = a atinge, proces prin care majoritatea infecţiilor trec de la o persoană la alta prin contact direct sau indirect (aer, apă, alimente sau prin agenţi vii: ţânţari, căpuşe, pureci, păduchi ...).

Noţiunea există din antichitate, dar au trecut milenii pentru a se înţelege că o boală contagioasă poate fi prevenită (4, 6). Primul care a aplicat măsuri de prevenire într-o boală infecţioasă-contagioasă a fost **Semmelweis** (1, 4, 5).

Tucidide (460-395), înaintea erei noastre, elabora *teoria contagiunii* prin care explica extinderea marilor epidemii (ciumă, holeră, variolă,...) ca fiind date de particule mici de materie vie, *contagium animatum* (4). Teorie reluată de **Marcus Terentius Varro** (116-26 î.e.n.) care a scris că fiinţe vii şi invizibile, *animalia minuta*, pătrund în aer, în corp prin gură şi pot cauza boli grele (6). În poemul despre natura lucrurilor (*De natura rerum*), poetul latin **Titus Lucretius Carus** (98-55 î.e.n.) contesta apariţia pestei prin „mânia zeilor" şi credea în existenţa de *seminţe* ale bolilor şi morţii.

Dar marilor idei ale unor genii le trebuie mult pentru a fi acceptate de minţi obişnuite.

În 1346, tătarii se foloseau de efectele contagiunii. În timpul asediului portului Kaffa (Feodosia-Cremeca), pentru a-i grăbi cucerirea, aruncau cadavre de ciumaţi peste ziduri, în cetate, provocînd o teribilă epidemie (7).

În timpul epidemiei de ciumă (1347-1353) care a decimat un sfert din populaţia Europei (sau 42.826.484 victime, după o înregistrare ordonată de papa Clement VI), au existat şi medici care intuiau contagiozitatea bolii (7).

Peste veacuri, **Hieronimus Fracastorius**, poet şi medic din Verona, în 1546, reînvia noţiunea de *contagium vivum*: bolile epidemice sunt date de germenii vii şi invizibili şi nu de „miasme" (4).

Nu au fost singurii.

Dar toate acestea erau ipoteze. Germenii vii, inclusiv bacterii, vor fi văzuţi pentru prima dată de **Antony van Leeuwenhoek** (1637-1723) datorită „lanternei sale magice"; debutul microbiologiei. Deşi a comunicat în 1677, către *Royal Society of Sience of London*, proprietăţile esenţiale ale „animalculelor" sale (mobilitate, înmulţire), continuând cu alte peste 100 de comunicări, ceea ce a urmat, a fost doar o polemică care a durat aproape două secole: existau oameni de ştiinţă, ca medicul şi poetul italian **Francesco Redi** (1626-1698) care demonstra prin experienţe că organismele se nasc din „părinţi" (4), ca **Lazaro Spallanzani** (1729-1799), naturalist profesor la Universitatea din Pavia, care constata că trăiesc şi pot fi omorâte (4, 6). Cei mai mulţi însă (mai ales clerici) susţineau că fiinţele invizibile şi chiar insectele „se nasc din nimic", aşa numita teorie a „generaţiei spontane", care va fi spulberată abia de experienţele lui Pasteur (1858) (4, 3).

În 1832, J.F.C. Hecker admitea, încă, şi „pestă provocată de influenţe atmosferice" (7).

Încât F. Henle, anatomist german, scria în 1853, cu ironie la adresa medicilor: „de cum apare o epidemie, aceştia se împart în două tabere, partizanii miasmelor şi partizanii contagiunii. Apoi..., ei cad la învoială, admiţând că şi unii şi alţii au dreptate şi că, după felul epidemiei, propagarea se face „fie prin miasme", fie prin contagiune (4).

Totuşi, în anii 1700, era deja clar, pentru cei mai mulţi, că *atingerea bisturiului însemna atingerea morţii*, mai ales la Paris, unde aglomeraţia din spitale era enormă (6).

În aceeaşi perioadă, **Sir John Pringle** (1707-1782) preşedinte al *Royal Society*, considerând că *If there is sepsis ... there must be some anti-sepsis*, după experienţe *in vitro*, a găsit că acizii sunt antiseptici (6).

Nichols Appert (1750-1841), informat de faptul cunoscut şi lui Aristotel, că putrefacţia poate fi prevenită prin fierbere, a inventat un procedeu de conservare a alimentelor prin căldură, *cutia de conserve*, valorificată de Napoleon în timpul războaielor sale (6).

Americanul **Oliver Wendell Homes**, în 1842, recunoştea contagiozitatea febrei puerperale (1).

*

În acea epocă a trăit **Semmelweis** (1818-1865). Născut la Budapesta, a studiat la Budapesta şi Viena, unde şi-a luat doctoratul în 1844. Este primul medic care convins, de asemenea, de contagiozitatea febrei puerperale (septicemie-piemie) *a iniţiat în 1847 metode de prevenire*.

Semmelweis a trăit doar 47 de ani, dar la numai un an de la numirea sa ca asistent provizoriu în prima clinică de obstetrică din Viena (27 februarie 1846), descoperea că la originea febrei puerperale, care omora până la 20% din lehuzele ce fuseseră internate ca femei sănătoase, este contaminarea (1, 5).

Această descoperire a avut la origine două constatări. Prima, care îl uimea, era mortalitatea de trei ori mai mare în clinica sa, în care lucrau studenţi şi în care se practicau necropsii, comparativ cu a doua clinică în care erau pregătite moaşe, care nu făceau necropsii. A doua constatare a fost marea asemănare a semnelor anatomo-patologice prezente la femeile decedate de febră puerperală şi cele ce au fost constatate la necropsia prietenului său medic legist (elevul profesorului Rokitansky) I. Kolletschka, mort în martie 1847, ca urmare a unei înţepături la deget în timpul unei necropsii la o decedată după febră puerperală (1, 11).

Tânărului medic i-a fost clar atunci că mâinile cu care erau practicate necropsii şi cu care erau examinate femei bolnave, transmiteau boala la femei sănătoase ; a realizat rolul transmiterii indirecte de la bolnav la sănătos.

În continuare, el nu se va ocupa de cercetarea naturii exacte a ceea ce a numit „fragmente de cadavru" (otrava cadavrelor, substanţă organică putridă). Clinician fiind, preocuparea sa era de a găsi remedii pentru a reduce mortalitatea : găsirea de mijloace prin care să îndepărteze *(asepsie)* şi să distrugă *(antisepsie)* „fragmentele de cadavru" de pe mâinile medicilor şi infirmierelor, a studenţilor ; şi le-a găsit.

La jumătatea lui mai 1847, Semmelweis introduce în clinica sa - înainte de îngrijirea unei paciente - spălarea minuţioasă a mâinilor, periajul cu peria de unghii, clătire în apă clorinată şi chiar apă de var. *Rezultatele au fost rapide* : dacă în aprilie, acelaşi an, avusese 18% decese - adevărată epidemie -, în mai mortalitatea scăzuse la 12%, iar în iulie, la ceva peste 1%. Extinzând dezinfecţia la echipamentul de spital, în anul următor, a avut bucuria ca febra puerperală să dispară practic din clinica sa (1, 5, 10).

Sfătuit şi de prieteni, profesorii Skoda, Hebra şi Rokitansky, în 1850, a conferenţiat la Asociaţia medicilor vienezi despre observaţiile sale, cu date înregistrate statistic. A urmat o mare decepţie : puţini au profitat, cei mai mulţi l-au contestat brutal. În acelaşi an, colegul său, Dr. F.H. Arneth, i-a prezentat descoperirea la Academia de Medicină din Paris : din nou, fără nici un rezultat. Mai mult, în 1858, Academia de Medicină, prezidată de profesorul de Obstetrică Paul Dubois, a luat poziţie împotriva tezelor lui Semmelweis, afirmând totodată că acesta fusese uitat şi în propria ţară (5).

Va mai lupta pentru impunerea convingerilor sale : în 1861 publică o monografie, azi clasică, privind cauza, conceptul şi profilaxia febrei puerperale *(Die aetiologie der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers)*. S-a dezlănţuit un adevărat scandal, la care a participat şi propriul său şef, Prof. I Klein. Semmelweis a fost alungat din clinică şi obligat să părăsească Viena, în ciuda protestelor prietenilor, profesorii Rokitansky, Skoda, Hebra. Pleacă la Budapesta, ca şef de clinică şi profesor ; dar şi aici, un ordin al Universităţii i-a interzis intrarea în sala de curs. Prea multele decepţii, durerea de a nu fi fost crezut, i-au zdruncinat sănătatea. Va muri în 15 august 1865, o moarte tragică, într-un azil de boli mintale, în Döblingen, fără să fi cunoscut preocupările contemporanului său E. Koeberlé, care l-ar fi înţeles (1, 11).

*

La Strasbourg, chirurgul Eugene Koeberlé (1828-1915), înainte de 1865, folosea metode similare de prevenire a infecţiilor în plagă operatorie. În afara spitalului, E. Koeberlé purta mănuşi pentru a nu-şi murdări mâinile. Înainte de operaţii se spăla îndelung pe mâini cu săpun şi se clătea cu alcool. Spăla minuţios instrumentarul chirurgical şi înainte de folosire îl flamba şi îl trecea prin alcool. Câmpurile operatorii şi meşele erau trecute prin carbonat de calciu şi acid azotic diluat. Pentru spălări, folosea numai apă fiartă (8, 9).

La Chicago, la *Home of fame of Surgeons* există o placă de marmură cu numele lui, supranumit **fondatorul chirurgiei curate** (9).

*

Se pare că **Pasteur** nu a avut cunoştinţă despre practicile lui Semmelweis şi ale lui Koeberlé deoarece, în scrierile sale, el nu-i pomeneşte (5). De altfel, Pasteur îşi instala laboratorul de chimie fiziologică (în podul Şcolii Normale din Paris) abia în 1859, iar în anul următor, când Napoleon III îi cerea să studieze bolile vinurilor, declara că „ambiţia sa era de a ajunge la cunoaşterea cauzelor bolilor putride şi contagioase". Ca urmare, în 1865 încep studiile sale privind boli ale unor fiinţe, viermi de mătase, urmate de studiul cărbunelui şi al septicemiilor în 1877. De febra puerperală se va ocupa abia în 1878-1879, când apare şi memoriul său, *La théorie des germes et ses applications a la medicine et a la chirurgie* (5).

Şi Pasteur va avea de luptat cu colegi academicieni pentru a demonstra că transmiterea febrei puerperale se face de către medic şi personalul său sanitar care transportă microbul de la o femeie bolnavă la una sănătoasă (în acea perioadă, maternitatea din Paris era numită „casa crimelor").

Fără să ştie, Pasteur confirma astfel tezele lui Semmelweis. Şi, pentru că oponentul său susţinea că acest microb nu va fi găsit niciodată, Pasteur (şchiopătând) s-a repezit la tablă şi a desenat coci în lanţuri (cauza cea mai frecventă a acestei boli), spunând : *Tenez, voici son image*. Pasteur cultivase din lochii şi din sânge, streptococi, ceea ce Semmelweis numise substanţă organică putridă (5).

*

Nici Lister (1827-1912) nu a cunoscut existenţa şi activitatea lui Semmelweis până în 1884 (la 19 de ani după moartea acestuia), comunicată lui de un medic londonez, Tivodar Duka. Şi aceasta, cu toate că Lister, în 1856, îl vizitase la Viena pe Rokitanski - profesorul de anatomie patologică de la care Semmelweis, care trăia încă, îşi însuşise practica necropsiilor - şi cu toate că, în 1883, fusese primit cu fast în Ungaria, *nimeni nu i-a vorbit despre Semmelweis* (5). Cunoştinţele sale privind descoperirile lui Pasteur, referitoare la prezenţa de microbi infectaţi în aer începuseră în 1865 (anul morţii lui Semmelweis) şi au avut ca urmare introducerea în clinica sa a protejării plăgilor cu pansamente şi antiseptizarea aerului prin pulverizare cu acid fenic.

Pansamentele inspirate de metodele antiseptice care salvează mii de morţi, vor fi menţionate de Pasteur în discursul său din 14 nov. 1888 cu ocazia inaugurării Institutului din Paris care-i poartă numele (3).

Este curios că, după 1884, Lister nu şi-a însuşit practica spălării minuţioase a mâinilor, insistent cerută de Semmelweis (5), dar, în 1906, cu ocazia inaugurării monumentului lui Ignaz Semmelweis la Budapesta, el a trimis o scrisoare cu omagii privind activitatea acestuia.

*

Şi chirurgii din Viena au aplicat târziu conceptul lui Semmelweis. Abia în 1891, alt vienez, celebrul chirurg T. Billroth (1829-1894), introducea metoda strictei asepsii.

*

Spitalul Pasteur din Paris, fondat de Duclaux, devine primul din lume unde sunt realizate măsuri severe de prevenire a contaminărilor intraspitaliceşti (3, 12).

*

A fost îndelungă naşterea metodelor nespecifice de prevenire a infecţiilor care se bazează pe curăţenie, asepsie şi antisepsie, dezinfecţie şi pe sintagma *no touch*, toate iniţiate de Semmelweis şi Koeberlé.

Comunicarea atât de necesară între oamenii de ştiinţă era greoaie în secolul trecut.

*

În încheiere, o constatare mereu valabilă: orice medicament elaborat de prestigioase laboratoare, sau de „babe", sau chiar de şarlatani, este adoptat cu uşurinţă şi cu grabă de bolnavi, oricât ar fi de costisitor, în timp ce *metodele de prvenire ale bolilor*, fie ele contagioase sau necontagioase, *care adesea nu costă nimic*, prind foarte greu la populaţie şi, chiar, la unii medici.

Aşa se explică apariţia în anul 2000 a unor articole privind necesitatea igienii mâinilor, spălatul mâinilor, gestul cel mai eficace şi cel mai puţin respectat: *L'higiene des mains a l'aube du nouveau millénaire* (10), ca şi pledoarii pentru o politică a sănătăţii bazată pe prevenire (2).

Prof. Dr. Eugenia Duca

SEMMELWEIS IGNÁCZ FÜLÖP 1818-1865

Fotografie după efigia Universităţii de Medicină din Budapesta, prin amabilitatea D-nei Prof. Dr. Alla Vâţă

BIBLIOGRAFIE

1. Buess H., Il y a 125 ans mourait Semmelweis le „Sauveur des meres", *Méd Hyg*, 1990, 1853, 2414-16;
2. Chanoine M., Nicols H., De l'ere du curatif a l'ere du préventif, Lettre de l'Infectiologue, 2000, 15, 4.
3. Delaunay A., *L'institut Pasteur des origines a aujourd'hui*, Ed. France-Empire, Paris, 1962.
4. Duca Eugenia, Duca M., Furtunescu G., Dezvoltarea istorică a microbiologiei şi imunologiei, în *Microbiologie medicală*, Ed. Didactică şi pedagogică, 1979, 23-32.
5. Fekete S., *Semelweis, Pasteur, Lister*, Presse Méd., 1968, 22, 1083-5.
6. Guido Majno, The ancient riddle of sepsis, *J. Infect. Dis.*, 1991, 163, 5, 937-45.
7. Köhler W., Mochman H., 100 ans de bacteriologie. Découverte du bacille de la peste, *Medicamentum*, 1982, 59, 26-32.
8. Le Minor J.M., Kahn J.L., History of anatomy in Strasbourg, *Arch Anat Histol Embryol*, 1989, 72, 125-55.
9. Levy A.Ş., Eugene Koeberlé, a méconu fondateur de l'apepsie et de l'hémostase, *Presse Méd*, 1971, 14, 644.
10. Pittet D., L'hygiene des mains a l'aube du nouveau millénaire, *Lettre de L'infectiologue*, 2000, 15, 3, 99.
11. Revans R.W., Improving health care: a social challenge?, *Easteuropean Méd J*, 1992, 1, 5-8.
12. *** De découvertes en découvertes. L'Institut Pasteur, mensuel, 1969, 243.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 1

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

ASPECTE DIN TRECUTUL ORTOPEDIEI ŞI TRAUMATOLOGIEI (I)

După cum era şi firesc, la Iaşi, ca şi în celelalte zone ale ţării, asistenţa de ortopedie şi traumatologie a aparatului locomotor s-a efectuat, o lungă perioadă de timp, în cadrul chirurgiei generale. În acest context, în 1881, Epitropia Spitalului Sf. Spiridon pune la dispoziţia Facultăţii de Medicină - care începuse să funcţioneze de la 1 decembrie 1879 - un număr de 40 de paturi, luând astfel fiinţă prima clinică de chirurgie din centrul nostru universitar, condusă de profesorul Leon Sculy. El execută la noi primele laminectomii, iar în 1899, la scurt timp de la importanta descoperire a lui Röentgen, în urma demersurilor făcute, se instalează la Iaşi primul aparat de röentgendiagnostic.

În aceeaşi perioadă (1885-1909), îşi desfăşoară activitatea la Spitalul Sf. Spiridon şi profesorul C. Botez căruia i s-a încredinţat conducerea unei secţii de chirurgie, unde se impune ca unul dintre primii promotori ai erei antiseptice. Ca urmare a preocupărilor sale în acest domeniu, la Congresul Medicilor de la Roma din 1894, prezintă o lucrare asupra supuraţiilor articulare.

După moartea prof. Leon Sculy, locul său a fost ocupat de marele chirurg Amza Jianu până în anul 1920, când se transferă la Bucureşti. Dintre elevii acestuia, cel mai renumit a fost profesorul Hortolomei, care în 1930 pleacă la Bucureşti, unde va face o strălucită carieră.

Printre personalităţile vemii, care şi-au desfăşurat întreaga activitate numai la Iaşi, trebuie să menţionăm în primul rând pe Paul Anhel. După transferarea prof. Hortolomei acesta este numit profesor de clinică chirurgicală. Încă din 1913 el şi-a susţinut teza de docenţă cu un interesant sudiu asupra protezelor. El este şi autorul unei tehnici de osteosinteză, a cărei originaliate a fost subliniată şi de Reclus la Societatea de Chirurgie din Paris. În aceeaşi categorie de preocupări se înscriu şi lucrările sale referitoae la grefele osoase, precum şi un procedeu personal de osteoplastie în dezarticulaţiile genunchiului.

Urmând exemplul Facultăţii de Medicină din Bucureşti, în 1903 se realizeză la Iaşi unirea catedei de anatomie topografică cu una de clinică chirurgicală, sub conducerea prof. Ernest Juvara. Convins de importaţa măsurilor de asepsie pe care le aplica cu o rigurozitate deosbită, el abordează în mod curent chirurgia osoasă, efectuând, printre altele, rezecţii de drenaj în osteo-artritele fistulizate ale genunchiului şi grefe dermo-epidermice după procedeul Thiersch.

În 1912 se transferă la Bucureşti, iar în locul lui este numit prof. I. Tănăsescu, un mare anatomist şi un desăvârşit chirurg, care deţine acest post până în 1940 când este pensionat. Ulterior prof. Vl. Buţureanu preia conducerea acestei clinici, în care am avut şansa de a lucra şi eu începând din toamna anului 1947, ca extern prin concurs.

Deşi aparţine şcolii medicale din Bucureşti, nu putem trece cu vederea vasta activitate a doctorului Ion Ghiulamila - primul specialist român în chirurgia oropedică - desfăşurată la Iaşi în timpul primului război mondial. Dând dovadă de o putere de muncă demnă de toată admiraţia, în localul Liceului Internat instalează *Spitalul nr. 143 pentru fracturi* cu care se evacuase din capitală, cu o capacitate de 500 paturi. Aici se va duce o muncă intensă pentru recuperarea funcţională a invalizilor de război. Spre sfârşitul campaniei, după preluarea acestui spital de către prof. Gerota, îşi continuă activitatea de recuperare la *Seminarul Catolic*. Concomitent, la Nicolina, organizează şi un mare atelier de protezare, primul din Iaşi, care dispune de 3 ingineri şi de 100 de lucrători. În cadrul acestui atelier, după propriile sale concepţii a creat şi un serviciu complet de mecanoterapie, foarte apreciat la vremea respectivă.

În preajma primului război mondial lucrează la Iaşi, pentru o scurtă perioadă, şi prof. Ion Bălăcescu, care ocupă catedra de chirurgie operatorie. Datorită unor împrejurări vitrege şi timpului scurt cât a stat aici, nu s-a afirmat la adevărata lui valoare şi în 1914 pleacă la Bucureşti. După modelul francez creează Clinica de Chirugie Infantilă şi Ortopedie, şi se impune destul de repede, devenind unul din marii specialişti în acest domeniu.

Deşi aparţine mai mult şcolii de chirurgie infantilă şi ortopedie din Bucureşti, pentru motivul că Al. Cosăcescu a lucrat aproape un deceniu la Iaşi, dar şi din considerente de ordin sentimental, mă voi opri ceva mai mult asupra lui. În 1932 părăseşte capitala şi vine la facultatea noastră ca profesor de patologie externă. În 1937 este numit profesor titular la una din clinicile chirurgicale de la Sf. Spiridon şi ocupă acest post până în 1942, când revine la Bucureşti, unde preia conducerea clinicii de Chirurgie Infantilă şi Ortopedie de la Spitalul de Copii.

Trecând la activitatea lui propriu-zisă, voi menţiona *proba dungii vasomotorii Cosăcescu*, la care am recurs de la începutul practicii mele chirurgicale pentru stabilirea nivelului de amputaţie în gangrena din arteritele obliterante.

Un loc aparte în publicistica lui îl ocupă cele două monografii, prima intitulată *Tumori şi distrofii osoase* apărută în 1941, iar cealaltă referitoare la *Afecţiuni osoase. Inflamaţii - fracturi*, care a văzut lumina tiparului în 1948. Scrise într-o formă clară, şi ilustrate cu o bogată iconografie adunată în timpul petrecut la Iaşi, ele reprezintă lucrări de bază pentru toţi cei care au preocupări în aceste domenii.

Cu adâncă emoţie ţin să mărturisesc că după ce am citit şi recitit monografia sa asupra tumorilor şi distrofiilor osoase, încă din anii studenţiei când lucram ca preparator la Clinica I-a Chirurgicală, am început să îndrăgesc acest controversat capitol de patologie. Cu timpul, aprofundarea acestei problematici a devenit pentru mine o adevărată pasiune, care explică în mod grăitor de ce mi-am susţinut teza de doctorat cu lucrarea *Distrofii encondrale şi periostale*. Ea a fost elogios apreciată nu numai de referenţii ştiinţifici oficiali, ci şi de alţi specialişti de prestigiu (prof. dr. Gh. Chipail, prof. dr. Gh. Chişleag, prof. dr. Şerban Brătianu etc.), considerând-o ca umplând golul rămas în literatura românească de la apariţia monografiei prof. Cosăcescu asupra tumorilor şi distrofiilor osoase. În acelaşi context se înscrie şi faptul că în 1970, când a fost dat în folosinţă Spitalul de Urgenţe, în cadrul căruia urma să se creeze şi o clinică de ortopedie, conducerea Institutului de Medicină m-a solicitat să preiau conducerea acesteia. Profesorul C. Lazăr, care în acei ani era şeful clinicii, a susţinut cu toată convingerea ideea separării ortopediei de chirurgia generală, aşa cum se procedase deja cu mult timp în urmă în toate centrele universitare cu tradiţie în învăţământul medical. Animat de dorinţa de a mă angaja cu toată puterea de muncă la organizarea şi dezvoltarea ortopediei la Iaşi, m-am despărţit de chirurgia generală, deşi eram convins că voi fi urmărit tot restul vieţii de nostalgia uneia din cele mai frumoase perioade din cariera mea, inseparabil legată de speraţele şi visele inerente oricărui început.

Nu pot să închei evocarea profesorlui Cosăcescu, care a exercitat o influenţă hotărâtoare asupra destinului meu profesional, fără a relata în câteva cuvinte tristul său sfârşit. Deoarece cu ocazia bombardamentelor din august 1944, casa lui fiind distrusă, a fost nevoit să se mute într-o cameră destul

de modestă din spital, cu ciment pe jos, un simplu pat de spital, două scaune şi o masă. În asemenea condiţii va trăi până în 1951 când, într-o zi friguroasă dar însorită din decembrie, se stinge din viaţă acest mare dascăl şi erudit om de ştiinţă. În clipa în care sicriul cu corpul său neînsufleţit a fost scos din spital s-a auzit strigătul cutremurător al uneia dintre băieşiţele spitalului: *De ce ne laşi, domnule profesor ?*

Printre chirurgii de prestigiu dintre cele două războaie mondiale a fost şi profesorul agregat A. Trosc. În boala lui Little el recomanda circumcizia nervului sciatic pe care o practica cu rezultate considerate bune la acea dată. De asemenea el scrie şi o monografie intitulată *Tratamentul chirurgical al paraliziei infantile. In special metode de consolidare articulare artrodeza, artroliza, teodeza* editată la Tip. Oltenia din Bucureşti în 1937. Pentru întreaga sa activitate spitalicească şi ştiinţifică, el va rămâne ca unul din primii chirurgi din Iaşi consacraţi în domeniul ortopediei.

În 1944 îşi începe activitatea ca profesor dr. Gh. Chipail, care va conduce Clinica III-a Chirurgicală timp de peste un sfert de veac. În decursul prestigioasei sale cariere s-a preocupat şi de patologia osoasă, publicând o serie de lucrări privind tratamentul chirurgical al fracturilor diafizare de gambă, apoziţia subperiostică de grefă osoasă Phemister în terapeutica pseudoartrozelor de gambă, rezecţia extramusculoperiostală în tumorile osoase şi la un procedeu de refacere a ambelor ligamente încrucişate, o variantă a operaţiei Hey-Groves-Smith. La şcoala lui s-au format mulţi chirurgi valoroşi care au lucrat în domeniul ortopediei cu rezultate remarcabile ca : dr. P. Trosc, dr. A. Berneagă şi în special viitorul profesor Th. Economu. Doctorul A. Berneagă a condus după război un serviciu de tuberculoză osteo-articulară, care a funcţionat la Spitalul Caritatea până în 1969, când s-a desfiinţat. Tot aici, în clădirea principală a spitalului îşi desfăşura activitatea, sub conducerea prof. Dr. Th. Economu, şi Clinica Infantilă. După moartea acestuia într-un tragic accident de avion, clinica va fi condusă de prof. N. Niculescu. Din considerente lesne de înţeles, nu voi insista asupra evoluţiei şcolii de chirurgie infantilă şi ortopedie, urmând ca acest lucru să-l facă la timpul nimerit colegii care lucrează în specialitatea respectivă.

În 1973 la Spitalul Parhon, pe lângă Clinica de balneologie, ia fiinţă un compartiment de 40 de paturi de ortopedie, a cărui coducere a fost încredinţată doctorului A. Berneagă. La scurt timp, după moartea acestuia, conducerea serviciului a fost preluată de dr. P. Trosc. În 1977 acest serviciu se mută la Spitalul de Recuperare, nou construit, având în dotare 111 paturi. După pensionarea doctorului P. Trosc în 1982, secţia va fi condusă temporar de dr. D. Radu până în februarie 1983 când aceasta devine bază de învăţământ. Aici se va executa o gamă largă de intervenţii de chirurgie ortopedică şi reparatoare a aparatului locomotor, care s-au bucurat de o largă apreciere. Ca urmare a unei strânse colaborări, dr. P. Trosc şi dr. D. Radu scriu o monografie privind *Genunchiul instabil dureros* apărută în 1978 la Ed. Junimea din Iaşi. În această lucrare pe lângă procedeele cunoscute, autorii descriu şi unele modalităţi personale de stabilizare pasivă sau activă a genunchiului.

După cum am amintit deja, după pensionarea prof. Dr. I. Tănăsescu, conducerea Clinicii I-a Chirurgicale a fost încredinţată prof. Vl. Buţureanu, care deţine această funcţie până în 1966 când este pensionat. Înzestrat cu calităţi deosebite, el formează o pleiadă întreagă de elevi, printre care şi 7 viitori profesori, la diferite catedre din Iaşi. Cu un talent greu de egalat a efectuat un mare număr de intervenţii chirurgicale, implicit din domeniul ortopediei şi traumatologiei. Din lucrările consacrate leziunilor osteo-articulare reţinem pe cele vizând artrodeza pentru morbul lui Pott, rezecţia diafizară în osteomielita acută, tratamentul fracturilor deschise, broşajul centro-medular în fracturile claviculei, ruptura bicepsului brahial, mielomul multiplu şi tratamenul luxaţiilor scapulo-humerale vechi. Răspunzând necesităţilor timpului, a creat condiţii favorabile pentru profilarea unora din colaboratorii săi pe probleme de patologie osoasă, ca dr. D. Radu şi Gh. Floareş.

În această conjunctură, în 1970, după mai bine de 20 de ani petrecuţi în Clinica I-a Chirurgicală, am acceptat să plec prin transfer la Spitalul de Urgenţe, pentru a prelua conducerea secţiei de ortopedie din cadrul acestuia. Cum localul ce ne-a fost afectat era mic şi neadecvat, el constituind doar o parte din fostul serviciu de tuberculoză osteo-articulară, pentru a-l face corespunzător noii sale destinaţii, trebuia renovat şi extins pe cât posibil. Soluţia a plecat de la constatarea că pavilionul, construit în preajma anilor 1880, dată la care Spitalul *Caritatea* şi-a început activitatea, fusese conceput inţial cu intenţia de a avea şi un demisol. Cum acest plan nu a mai fost dus până la capăt, iar camerele începute a fi construite au rămas neterminate, pământul scos a fost turnat la loc. Aşa stând lucrurile, cu forţe proprii aduse de la Spitalul Sf. Spiridon unde eram încă director, am început să spargem planşeele saloanelor şi să scoatem pământul din vechile încăperi. Spre surprinderea noastră pereţii camerelor nu aveau temelia necesară şi în consecinţă riscau să se dărâme. Ajunşi în acest impas am cerut sprijinul forurilor tutelare. Acestea au făcut mai întâi presiuni asupra noastră cerându-ne să cărăm înapoi pământul transportat la marginea oraşului, cu cele peste 100 de camioane obţinute prin bunăvoinţă de la diferite întreprinderi, fără nici o contribuţie bănească din partea spitalului. În final, după insistenţe foarte mari am obţinut aprobarea de a subzidi clădirea şi a continua lucrările de extindere. Învingând aceste greutăţi, care la un moment dat păreau a fi insurmontabile, am creat noi spaţii permiţându-ne să amenajăm o sală de operaţie, una de pansamente, alta de ghips, un cabinet de radiologie, o baie şi o magazie.

În aceste condiţii a luat fiinţă prima clinică de ortopedie şi traumatologie, cu o capacitate de 40 de paturi, a cărei lipsă era demult resimţită în centrul nostru universitar. Când scriu aceste rânduri, după aproape un sfert de secol, cu multă gratitudine îmi amintesc de toţi cei care au contribuit la realizarea acestui mare deziderat. Ei au pus la temelia acestei clinici sudoare şi bună-credinţă, fără de care nu se poate zidi nimic trainic.

Legat de evenimentele din acea perioadă, îmi îngădui să relatez şi o întâmplare oarecum hazlie, dar plină de semnificaţii. Lucrând alături de ceilalţi salariaţi, apare dr. St. Mihalache, actualul profesor de chirurgie care ne întreba unde îl poate găsi pe dr. Floareş pentru a-i consulta un bolnav. Persoana cu care vorbea eram chiar eu, dar fiind alb de praf din cap până în picioare a trecut pe lângă mine fără să mă recunoască.

Prof. dr. Gh. Floareş

VIAŢA S.M.N.

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI - IAŞI MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA OCTOMBRIE - DECEMBRIE 2000

LUNA OCTOMBRIE

1. **SECŢIA ONCOLOGIE CLINICĂ BIOLOGIE TUMORALĂ** (12 octombrie)
   a) Tulburări psihoemoţionale şi simptome neurologice în cancer
   Dr. Dorina Hopulete ; comentarii Prof. Dr. E. Bild

2. **SECŢIA PEDIATRIE** (19 octombrie) prezentare de cazuri
   a) DSV şi endocardită infecţioasă (Clinica I)
   b) Sindrom Wiscott-Aldrich (Clinica II)
   c) Pneumonie lobară abcedată (Clinica IV)

3. **SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE** (19 octombrie)
   a) Explorarea paraclinică în miopatiile inflamatorii idiopatice (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Codruţa Chiriac
   b) Dislipidemiile în bolile cardiovasculare (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Elena Lungu
   c) Ultop - un antiulceros avansat Amalia Tătaru - reprezentant firma Krka

4. **SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE** (25 octombrie)
   a) Aspecte privind terapia refluxului gastro-esofagian (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Corina Mihai
   b) Metode şi strategii privind terapia complexă a aterosclerozei în raport cu vârsta bolnavului (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Sabina Florea
   c) Reacţii adverse ale medicaţiei în poliartrita reumatoidă la vârstnici (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Rodica Bezerghian
   d) Remodelarea vasculară în HTA (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Sanda Irina Pătrăşcanu

5. **MEDICINĂ INTERNA - HEMATOLOGIE CLINICĂ** (26 octombrie)
   a) Inhibitorii angiogenezei
   Dr. Ecaterina Turtureanu Hanganu
   b) Transplantul medular
   Dr. Ileana Cristina Burcoveanu
   c) Leucemia cu tricholeucocite. Experienţa Clinicii de hematologie
   Dr. Angelica Dăscălescu
   d) Boala Waldenström. Experienţa Clinicii de hematologie
   Dr. Domniţa Ileana Burcoveanu

e) A XI-A Conferinţă Naţională de Hematologie - Braşov, octombrie 2000. Impresii de participant
Dr. Cristina Precupan, Dr. Manuela Saulea, Dr. Angelica Dăscălescu

6. **SECŢIA CHIRURGIE** (26 octombrie)
a) Principii de tratament multimodal în cancerul rectal. Rezultate şi perspective
Dr. L. Lefter
b) Tratamentul chirurgical al cancerului esofagian. Experienţa Clinicii 1 Chirurgie
Prof. Dr. C. Pleşa, Dr. N. Dănilă, Dr. Cr. Lupaşcu, Dr. C. Neacşu, Dr. R. Moldoveanu
c) Duodenopancreatectomie cefalică cu păstrarea pilorului. Indicaţii, rezultate imediate.
Prof. Dr. Cr. Dragomir, Dr. V. Scripcariu, Dr. I. Radu
d) Rezultatele tratamentului chirurgical în cancerul colorectal. Studiu clinic pe 90 cazuri
Dr. Lidia Andreescu, Dr. M. Păcurariu, Dr. Carmen Moldoveanu

7. **SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (27 octombrie)
a) Aspecte epidemiologice şi socio-economice în osteoporoză la nivel naţional şi mondial (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. V. Bejan
b) Aspecte din epidemiologia mondială şi a sifilisului cu referiri speciale pentru Israel şi România (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Nakad Majed
c) Particularităţile procesului epidemiologic al sifilisului sub impactul modificărilor survenite în ecosistemul uman (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Nakad Majed
d) Actualităţi în bolile cardiovasculare (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Vougioukas Panagiotis Thomas
e) Urbanizarea colectivităţilor umane şi patologia somato-psihică (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Irimia Mihaela

8. **SECŢIA FARMACOLOGIE** (octombrie)
a) Informare privind „Pain day" din cadrul Congresului „Medicine meets millenium" - Hanovra 25-30 iulie 2000
Prof. Dr. O.C. Mungiu
b) Informare privind cel de-al III-lea Congres European de Durere - Nice, Franţa, 24-30 septembrie 2000
Prof. Dr. M. Pavelescu
c) Informare privind Cursul „Teaching Rational Pharmacotherapy" - Gröningen, Olanda, 19-27 iulie 2000
Dr. Cristina Ghiciuc

LUNA NOIEMBRIE

1. **SECŢIA ANESTEZIE TERAPIE INTENSIVĂ** (2 noiembrie)
a) Prezentarea serviciului de anestezie în chirurgia cardiacă. Monitorizarea hemodinamică invazivă şi noninvazivă - avantaje, dezavantaje
Dr. V. Diaconescu, Dr. Sînziana Patraulea
b) Prezentarea medicamentului Teicoplamina
Dr. Luminiţa Niţescu - reprezentant firma Aventis

2. **SECŢIA FARMACOLOGIE** (2 noiembrie)
a) Farmacologia clinică şi Farmacoterapia în prag de secol XXI - World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Firenze - 2000
Prof. Dr. M. Nechifor
b) Implicaţii ale patologiei cardiovasculare la nivelul sferei oro-maxilo-faciale (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Irina Grădinaru
c) Endotelinele şi implicaţiile lor în condiţii normale şi patologice (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Mihaela Axinte

3. **SECŢIA PEDIATRIE** (2 noiembrie) prezentare de cazuri
a) TPSV cronică (Clinica I)
b) Boala Letterer-Siwe (Clinica IV)
c) Sindrom Down şi mixedem congenital (Clinica V)

4. **SECŢIA PEDIATRIE** (9 noiembrie) Prezentare de cazuri
a) Malformaţie congenitală de cord complexă (Clinica I)
b) Tuberculoză pulmonară cu pleurezie (Clinica II)
c) Fistulă eso-traheală (Clinica de Chirurgie Pediatrică secţia II)

5. **SECŢIA PEDIATRIE** (16 noiembrie) Prezentare de cazuri
a) Adenomatoză pulmonară chistică, cardiomiopatie hipertrofică (Clinica I)
b) Sindrom mielodisplazic (Clinica IV)
c) Soc septic cu disfuncţie organică multiplă (Clinica Chirurgie pediatrică secţia ATI)

6. **SECŢIA MEDICINĂ INTERNA ŞI CARDIOLOGIE** (23 noiembrie)
a) Aspecte privind terapia refluxului gastoesofagian - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Corina Mihai
b) Metode şi strategii privind terapia complexă a aterosclerozei în raport cu vârsta bolnavului - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Sabina Florea
c) Modificări vasculare în hipertensiunea arterială - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Sanda Pătrăşcanu
d) Reacţii adverse ale medicaţiei în poliartrita reumatoidă - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Rodica Bezerghean
e) Utilizarea HELEXULUI la pacienţii cardiaci
Amalia Tătaru - reprezentant firma KRKA

7. **SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (24 noiembrie)
a) Evaluarea cunoştinţelor actuale privind implicaţiile medicale şi social-economice ale complicaţiilor parotiditei epidemice - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Lidia Melinte
b) Metode de prevenţie şi eficienţa sistemului de supraveghere epidemiologică a parotiditei epidemice (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Lidia Melinte
c) Metode şi mijloace epidemiologice de cercetare şi evaluare a incidenţei şi prevalenţei afecţiunilor cronice degenerative ale aparatului locomotor - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Viorica Lefter

d) Actualităţi şi perspective privind studiul efectelor expunerii profesionale la fibre minerale artificiale - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Mihaela Mărgineanu

8. **SECŢIA DE BIOINGINERIE** (28 noiembrie) Disciplina de Sănătate Publică şi Ambientală PROBLEME DE ECOLOGIE Dileme sau perspective pentru mileniul al III-lea?

9. **SECŢIA CHIRURGIE** (30 noiembrie)

a) Cancerul colonic sincron - consideraţii privind experienţa Clinicii a III-a Chirurgie din ultimii 10 ani
Conf. Dr. C. Diaconu, Dr. C. Bulat, Dr. C. Dogaru, Dr. Daniela Gheorghe, Prof. Dr. Cr. Dragomir

b) Herniile Spiegel
Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Prof. Dr. C. Pleşa, Dr. N. Dănilă, Dr. R. Moldoveanu, Dr. N. Neacşu, Dr. Oana Epure

c) Modalităţi de revascularizare în forma distală a arteriopatiei aterosclerotice
Dr. Cristina Oprea, Dr. R. Popa, Dr. C. Burcoveanu, Prof. Dr. M.R. Datcu, Conf. Dr. I. Stratan

d) Indicaţiile şi limitele artroplastiei protetice a şoldului. Actualităţi şi controverse.
Dr. P. Botez

10. **SECŢIA PSIHIATRIE** (30 noiembrie) ZILELE SPITALULUI „SOCOLA"

a) Remember: Masa umbrelor - personalităţi în traiectoria şcolii de psihiatrie „Socola" Iaşi

b) Anxietatea - Actualităţi şi perspective terapeutice

LUNA DECEMBRIE

1. **SECŢIA PEDIATRIE** (7 decembrie)

a) Sindrom Simmonds - Clinica a IV-a (prezentare de cazuri)

b) Tehnica Ilizarov: indicaţii şi rezultate - Clinica Chirurgie Pediatrică (prezentare de cazuri)

2. **SECŢIA ONCOLOGIE CLINICA** (decembrie)

a) Tratamentul simptomelor urinare în cancer
Dr. Petroiu Diana

3. **SECŢIA FRAMACOLOGIE, TOXICOLOGIE, ALGEZIOLOGIE** (14 decembrie)

a) Contribuţii la studiul interacţiunilor medicamentoase în anesteziologie (teză de doctorat)
Dr. A. Donica

4. **SECŢIA NEUROCHIRURGIE** (8.IX.2000)

a) Actualităţi în Neurochirurgie
Prof. dr. H. Ianovici Congresul de Pneumologie - Florenţa, **Dr. Pl. M. Grămadă** Congresul de Chirurgie Spinală - Berlin, **Conf. Dr. I. Poeată**

5. **SECŢIA NEUROCHIRURGIE** (29.IX.2000)

a) Decompresiunea neurovasculară în nevralgia de trigemen şi în hemispasmul facial - conferinţă
Prof. dr. M. Sindou - Lyon, Franţa

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei nu vor fi acceptate.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării articolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi: lucrări originale (6 pagini); referate generale (8 pagini); cazuri clinice (4 pagini); editoriale, note (3 pagini); recenzii etc. (1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale, Sediul S.M.N. Iaşi (B^{dul} Independenţei nr. 16). Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel:

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE scrise cu capitale, bold, necentrate
DISCUŢII ŞI CONCLUZII caractere de 10 pts
BIBLIOGRAFIE

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând*, *bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos:

Rezumatul:

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include: * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are principitated...

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Ele vor fi pe pagină separată, la sfârşitul lucrării, cu borderou de însoţire.

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR etc.).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III	capitale, 10 pts
Date analitice comparative	bold, de rând, 10 pts

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Revistă:

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal Lett*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte:

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, Gooding K.M., Kirkland J.J., eds., Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte:

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in *Handbook of Endocrine Research Techniques*, C.G. Scanes, edit., Academic Press, Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel.: (032) 230323; Fax: (032) 230485